

# **História clínica e evolução da Hérnia Diafragmática Congénita: Análise e impacto das intervenções pré-natais existentes**

**Jéssica da Costa Matos**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em  
**Medicina**  
(mestrado integrado)

Orientadora: Prof. Doutora Fernanda Taliberti Pereto Meyer

**fevereiro de 2025**



## **Declaração de Integridade**

Eu, Jéssica da Costa Matos, que abaixo assino, estudante com o número de inscrição 43752 de/o Medicina da Faculdade de Ciências da Saúde, declaro ter desenvolvido o presente trabalho e elaborado o presente texto em total consonância com o **Código de Integridades da Universidade da Beira Interior**.

Mais concretamente afirmo não ter incorrido em qualquer das variedades de Fraude Académica, e que aqui declaro conhecer, que em particular atendi à exigida referência de frases, extratos, imagens e outras formas de trabalho intelectual, e assumindo assim na íntegra as responsabilidades da autoria.

Universidade da Beira Interior, Covilhã 27 de janeiro de 2025





## Agradecimentos

Agradeço à minha orientadora, Prof. Doutora Fernanda Taliberti Pereto Meyer, por ter aceitado trabalhar comigo neste difícil processo e por toda a paciência que teve ao longo do caminho.

Agradeço ao meu pai, um grande exemplo do que é o equilíbrio entre dedicação, trabalho e família, por nunca falhar em demonstrar o seu carinho e afeto e por me ensinar o significado de fazer o que verdadeiramente gostamos. É uma honra enorme ser tua filha. Agradeço à minha mãe e maior companheira que, sendo um magnífico centro de força e determinação, sempre esteve pronta para me ajudar e guiar desde o meu primeiro dia. Serás sempre o modelo da mulher que quero ser e espero que saibas que nada do que alcancei seria possível sem ti. Agradeço ao meu irmão e melhor amigo, por me ensinar a ter extrema paciência e resiliência, por ser sempre uma parte de mim, por todos os sorrisos e gargalhadas que trouxe à minha vida e por me mostrar o verdadeiro significado do que é realmente gostar de cuidar de alguém, serás sempre o meu “maninho pequeno”. Vocês são o meu maior orgulho hoje e sempre!

Não podia ainda deixar de agradecer a toda a minha família, um pilar demasiado significativo para mim, por me incentivarem a treinar as minhas habilidades médicas constantemente e por todo o cuidado, preocupação e estima. Estou eternamente grata. Agradeço ainda ao meu namorado por ter sido um grande parceiro e suporte. Em pouco tempo conseguiste tornar-te numa das pessoas que mais admiro e transformar esta cidade na minha segunda casa. Por fim, mas não menos importante, agradeço aos meus amigos por estarem sempre lá, nos melhores e piores momentos, desde Viana até à Covilhã, e por toda a força que me dão. Cada um de vós faz parte de mim e do que eu sou hoje.



## Resumo

A Hérnia Diafragmática Congénita é uma malformação fetal grave caracterizada por um defeito diafragmático que origina a herniação de órgãos abdominais para o tórax. O foco atual do tratamento inclui estratégias pós-natais, como suporte ventilatório otimizado, estabilização hemodinâmica e reparação cirúrgica, e abordagens pré-natais, como a oclusão traqueal fetoscópica, para promover o desenvolvimento pulmonar. Esta condição associa-se a elevada mortalidade e morbidade neonatal, cujo mau prognóstico é derivado da hipoplasia e hipertensão pulmonar, disfunção respiratória e presença de anomalias comumente associadas. Embora avanços terapêuticos tenham melhorado a sobrevivência, complicações como displasia broncopulmonar, hipertensão pulmonar crónica e atrasos no desenvolvimento neurocognitivo podem afetar o bem-estar dos sobreviventes, exigindo acompanhamento multidisciplinar e contínuo.

Para a elaboração desta monografia recorreu-se à base de dados PubMed, na qual se utilizaram termos MeSH específicos. Restringiu-se a pesquisa a artigos, revisões, estudos, ensaios clínicos e análises económicas dos últimos 5 anos (2019–2024), em língua portuguesa e inglesa.

Estudos demonstram que alterações estruturais e funcionais nos pulmões e circulação fetal podem tornar os danos pulmonares irreversíveis após o nascimento, sublinhando a importância e motivando a investigação de intervenções antes do parto. Apesar de controversa, a técnica de oclusão traqueal tem demonstrado melhorias na sobrevivência neonatal, particularmente em casos graves de hérnia isolada do lado esquerdo e quando realizada em centros experientes. A administração de betametasona materna e surfactante pós-extração do balão são intervenções complementares que podem melhorar os resultados. Avanços emergentes, incluindo o uso de células estaminais mesenquimais, vesículas extracelulares e terapias baseadas em microRNAs, apresentam potencial para restaurar a arquitetura pulmonar e minimizar a fibrose, embora exijam validação adicional. A hipertensão pulmonar associada à HDC permanece um desafio terapêutico significativo, reforçando o estudo de intervenções direcionadas precoces como o uso intra-amniótico de sildenafil e vasodilatadores combinados, que podem representar um marco no tratamento. Apesar dos desafios éticos e logísticos, que limitam a padronização e avanço das terapêuticas, as abordagens pré-natais têm demonstrado impacto relevante nos desfechos neonatais.

Conclui-se, então, que a gestão da Hérnia Diafragmática Congênita deve ser realizada em centros especializados com equipas multidisciplinares, integrando intervenções fetais e estratégias neonatais otimizadas para minimizar complicações e melhorar a qualidade de vida a longo prazo.

## **Palavras-chave**

Hérnia Diafragmática Congênita; Impacto; Intervenção; Pré-natal; Desfechos

## Abstract

Congenital Diaphragmatic Hernia is a severe fetal malformation characterized by a diaphragmatic defect that causes the herniation of abdominal organs into the thorax. The current focus of treatment includes postnatal strategies, such as optimized ventilatory support, hemodynamic stabilization and surgical repair, and prenatal approaches, such as fetoscopic tracheal occlusion, to promote lung development. This condition is associated with high neonatal mortality and morbidity, whose poor prognosis is derived from commonly associated pulmonary hypoplasia, pulmonary hypertension, respiratory dysfunction and the presence of anomalies. Although therapeutic advances have improved survival, complications such as bronchopulmonary dysplasia, chronic pulmonary hypertension and delays in neurocognitive development can affect the well-being of survivors, requiring multidisciplinary and continuous monitoring.

For the elaboration of this monograph, the PubMed database was used, in which specific MeSH terms were applied. The search was restricted to articles, reviews, studies, clinical trials and economic analyses from the last five years (2019-2024), in Portuguese and English.

Studies show that structural and functional alterations in the lungs and fetal circulation can make lung damage irreversible after birth, underlining the importance and motivating the investigation of interventions before birth. Despite controversial, the tracheal occlusion technique has shown improvements in neonatal survival, particularly in severe cases of isolated left-sided hernia and when performed in experienced centers. The administration of maternal betamethasone and surfactant after balloon extraction are complementary interventions that can improve outcomes. Emerging advances, including the use of mesenchymal stem cells, extracellular vesicles and microRNA-based therapies, show potential to restore lung architecture and minimize fibrosis, although they require further validation. Pulmonary hypertension associated with CDH remains a significant therapeutic challenge, reinforcing the study of early targeted interventions such as the intra-amniotic use of sildenafil and combined vasodilators, which could represent a milestone in treatment. Despite the ethical and logistical challenges, which limit the standardization and advancement of therapies, prenatal approaches have shown a relevant impact on neonatal outcomes.

It is, therefore, concluded, that the management of the Congenital Diaphragmatic Hernia should be carried out in specialized centers with multidisciplinary teams, integrating fetal interventions and optimized neonatal strategies to minimize complications and improve long-term quality of life.

## **Keywords**

Congenital Diaphragmatic Hernia; Impact; Intervention; Prenatal; Outcomes

# Índice

Declaração de integridade	iii
Agradecimentos	v
Resumo	vii
Abstract	ix
Lista de figuras	xiii
Lista de Tabelas	xv
Lista de Acrónimos	xvii
1 Introdução	1
1.1 Contexto histórico e epidemiologia	1
1.2 Etiologia e patogénese	2
1.3 Apresentação clínica	4
1.4 Diagnóstico	5
1.5 Tratamento	6
1.6 Prognóstico	10
1.6.1 Mortalidade pré-natal e neonatal	10
1.6.2 Classificação	11
1.6.3 Mortalidade pós-natal	13
2 Métodos	15
3 Resultados	17
3.1 Intervenções pós-natais	17
3.2 Intervenções pré-natais	22
4 Discussão	37
5 Conclusão	43
6 Referências Bibliográficas	47



## **Lista de Figuras**

Figura 1 – Procedimento de Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica

Figura 2 – Taxas de sobrevivência de fetos com HDC de acordo com a classificação de Boston e ausência ou coexistência de um defeito cardíaco

Figura 3 – Proposta terapêutica para a Hérnia Diafragmática Congênita de acordo com as recomendações



## **Lista de Tabelas**

Tabela 1 – Fatores etiológicos de HDC

Tabela 2 – Caracterização dos principais tipos de HDC

Tabela 3 – Terapêuticas vasodilatadoras pulmonares atualmente disponíveis/propostas

Tabela 4 – Lista consecutiva de estudos FETO com respectivos resultados



## Lista de Acrónimos

HDC	Hérnia Diafragmática Congénita
HP	Hipertensão Pulmonar
AT-I	Pneumócitos do tipo I
RVP	Resistência Vascular Pulmonar
ECMO	Oxigenação por Membrana Extracorporal
FETO	Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica
LHR	Razão Pulmão-Cabeça
o/e LHR	Razão Pulmão-Cabeça observada/esperada
PPLV	Volume Pulmonar Percentual Previsto
o/e TFLV	Razão Volume Pulmonar Fetal Total observado/esperado
CDHSG	Grupo de Estudo da Hérnia Diafragmática Congénita
PBCC	Clampeamento tardio do Cordão umbilical de Base Fisiológica
ICC	Clampeamento Imediato do Cordão umbilical
EXIT	Terapia Ex-utero Intrapartum
FiO <sub>2</sub>	Fração inspirada de Oxigénio
NO	Óxido Nítrico
ELSO	Organização de Suporte de Vida Extracorporal
VA	Suporte veno-arterial
VV	Suporte veno-venoso
CHULN	Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte
DPPNI	Descolamento Prematuro da Placenta Normalmente Inserida
TOTAL	Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth
AFSC-EV	Vesículas Extracelulares de Células Estaminais do Líquido Amniótico
UCIN	Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais
IA	Intra-amniótico
miRNA	Micro RNA



# Capítulo 1

## Introdução

A Hérnia Diafragmática Congênita (HDC) caracteriza-se pela presença de um defeito anatómico parcial ou completo na oclusão do diafragma fetal, através do qual os órgãos abdominais migram para a cavidade torácica. Esta anomalia provoca um efeito de compressão que resulta em alterações no desenvolvimento fetal de um ou mais órgãos, nomeadamente na formação das vias aéreas periféricas e vascularização pulmonar, resultando frequentemente em hipoplasia pulmonar associada a hipertensão pulmonar (HP) e comprometimento respiratório. (1-5)

Uma vez que certos defeitos vasculares pulmonares se tornam irreversíveis após o nascimento, e portanto, sem resposta adequada a terapias pós-natais, sublinha-se a importância de uma maior investigação e otimização das intervenções pré-natais nesta condição. (1)

### 1.1 Contexto histórico e epidemiologia

O primeiro caso documentado de Hérnia Diafragmática congénita remonta a 1679, reportado pelo médico francês Lazarus Riverius. No entanto, foi apenas em 1827 que Cooper iniciou a descrição da sintomatologia, patologia e classificação desta anomalia. O seu primeiro tratamento cirúrgico conhecido consistiu numa laparotomia, realizada em 1888, mas o seu sucesso só foi alcançado 17 anos mais tarde. Por volta de 1925, a taxa de mortalidade associada a este procedimento era ainda de 58%, refletindo essencialmente as limitações no diagnóstico e tratamento da época. O avanço do conhecimento médico nas décadas subsequentes permitiu que, em 1960, Areechon e Reid identificassem o grau de hipoplasia pulmonar neonatal como a principal causa da elevada mortalidade e morbidade, ao qual, mais tarde, se acrescentaram a hipertensão pulmonar e os distúrbios de desenvolvimento cardíaco. (1)

Atualmente, a HDC afeta **1 em cada 3000** (8,18,25,41) nascimentos, dos quais 30–50% (14) não são isolados, com localização em 80% (8) dos casos no lado esquerdo e uma incidência ligeiramente superior no sexo masculino. (6) As mortes relacionadas com HDC são responsáveis pelo maior número de mortes neonatais intra-hospitalares em bebés com malformações congénitas, com uma diferença acentuada nas taxas de sobrevivência entre bebés com e sem hipertensão pulmonar [20% vs. 70%]. (18). É

referido ainda que, nos Estados Unidos, se trata do defeito congênito não cardíaco mais dispendioso, com um custo de cuidados pós-natais superior a 250 milhões de dólares por ano (6), podendo mesmo chegar aos 800 milhões. (18)

Todo este histórico levou à inserção desta malformação no grupo das anomalias congênitas graves. Assim, o objetivo atual do tratamento vai além da sobrevivência imediata, focando-se na maximização da qualidade de vida através do desenvolvimento de estratégias terapêuticas que melhorem os resultados a longo prazo. (1)

## 1.2 Etiologia e patogênese

A causa da HDC permanece desconhecida em cerca de 70% dos casos. A maioria destas situações é esporádica, apesar da existência de casos mais raros com padrões de hereditariedade autossômica recessiva, autossômica dominante ou ligada ao cromossoma X. Como se pode observar na tabela 1, alguns outros fatores também têm sido estudados pelo seu papel como **desencadeantes** desta condição, dos quais se destacam, com uma maior percentagem, aneuploidias e síndromes genéticas e, com menor frequência, défice de vitamina A e exposição a certas substâncias. (4)

Tabela 1 - Fatores etiológicos de HDC (1)

Tipo de fator	Exemplo	Frequência estimada
<b>Desconhecido</b>	—	>70%
<b>Anomalias cromossômicas</b>	Trissomia 13, 18, 21	10-35%
<b>Síndromes genéticas</b>	Síndrome de Fryns	<10%
<b>Ambiental</b>	Défice de vitamina A	Raro
<b>Drogas teratogénicas</b>	Alopurinol, Lítio	Raro

O septo transversal, formado por volta do 22º dia de gestação, a nível cervical, e as pregas pleuroperitoneais são 2 dos múltiplos componentes embrionários que dão origem ao diafragma. Num curso normal de desenvolvimento estes elementos fundem-se, enquanto tecidos como o mesentério do esófago e parte da parede muscular corporal se integram progressivamente nas pregas. (4) Atualmente, defende-se que a HDC resulta de uma migração inadequada destes tecidos, desencadeada por uma perturbação prévia na organogénese do diafragma, que deveria estar completa entre as oito e dez semanas de gestação. Desta forma, uma malformação pleuroperitoneal mantida às 10 semanas de gestação, pode gerar uma herniação do estômago, intestino

delgado e/ou fígado para a cavidade torácica, induzida(s) por diferenças de pressão. (4,11)

Os defeitos diafragmáticos podem ser classificados em 3 tipos principais de hérnia:

Tabela 2 – Caracterização dos principais tipos de HDC (1)

<b>Tipo</b>	<b>Prevalência</b>	<b>Localização</b>
<b>Hérnia de Bochdalek</b>	95%	Posterolateral, a nível esquerdo (86%), direito (13%) ou bilateral (1%)
<b>Hérnia de Morgagni</b>	5%	Retroesternal ou Paraesternal
<b>Hérnia Central</b>	Rara	Na parte não muscular do diafragma

Foram também reportadas, em casos muito excepcionais, hérnias diafragmáticas intrapericárdicas ou peritoneopericárdicas. Estas apresentam frequentemente uma origem congénita, em crianças, ou traumática, em adultos, permitindo a herniação de órgãos abdominais para o pericárdio. (4)

O desenvolvimento alveolar normal requer uma proporção adequada de pneumócitos do tipo I (AT-I), responsáveis pelas trocas gasosas, e do tipo II, que produzem surfactante, essencial para reduzir a tensão superficial e aumentar a complacência pulmonar. A compressão orgânica pela herniação acabará por interferir com a expansão e desenvolvimento pulmonar, ocorrida entre as 14 e 16 semanas gestacionais, podendo reduzir até 50% do seu volume em casos graves e levar a disfunções associadas ao surfactante, observáveis no final da gestação ou no período pós-natal. (4,11) A diferenciação das células AT-I é igualmente comprometida pela ausência ou redução dos movimentos respiratórios fetais, diminuindo a área disponível para trocas gasosas. Estas alterações culminam em bronquíolos menos ramificados, hipermuscularização arterial pulmonar e aumento da resistência vascular pulmonar (RVP), com consequente **hipoplasia e hipertensão pulmonar** (HP). (4,11,12,42) A teoria de "dual-hit", proposta em modelos animais, sugere que a hipoplasia pulmonar na HDC decorre de duas lesões: uma inicial que afeta ambos os pulmões antes do desenvolvimento do diafragma e uma secundária que compromete o pulmão ipsilateral após a herniação dos órgãos abdominais. (33) O remodelamento vascular pulmonar é marcado por um aumento na espessura das camadas arterial, adventícia e da parede total, além de escassez vascular, fatores que perpetuam a HP. (11,33) Estudos indicam que a vasculatura pulmonar na HDC apresenta hiperreatividade e menor capacidade de resposta a vasodilatadores, semelhante às alterações observadas nas artérias fetoplacentárias. (33)

Além do comprometimento respiratório, a compressão torácica e o desvio mediastínico, frequentes na HDC à esquerda, perturbam o fluxo de sangue venoso umbilical oxigenado adequado para o lado esquerdo do coração, essencial para o desenvolvimento e funcionamento normais. A distorção desta dinâmica reduz o oxigênio e nutrientes na pré-carga ventricular esquerda levando a crescimento cardíaco anormal, diminuição do volume sistólico, disfunção miocárdica e, em casos graves, edema pulmonar secundário ao aumento da pressão auricular esquerda e congestão venosa. (2,8)

Após o nascimento, em recém-nascidos saudáveis, o clampeamento do cordão umbilical remove o leito placentário de baixa resistência, reduzindo a pré-carga ventricular esquerda e aumentando a resistência vascular sistêmica. Simultaneamente, a aeração pulmonar diminui a RVP, aumenta o fluxo pulmonar, restabelece a pré-carga perdida e permite a transição eficaz para o fenótipo neonatal. Contudo, em recém-nascidos com HDC, a transição hemodinâmica neonatal é dificultada pela hipoplasia pulmonar, que compromete a aeração e a depuração de líquidos das vias aéreas, prolongando o período de baixo débito cardíaco após o clampeamento do cordão e exacerbando a hipoxia e a instabilidade hemodinâmica. (24)

Apesar de a presença de defeitos cardíacos congênitos ser a mais prevalente, ocorrendo em cerca de 25% a 40% dos casos, a HDC pode também estar associada a malformações urogenitais [18%], musculoesqueléticas [16%] e do sistema nervoso central [10%]. (13)

### 1.3 Apresentação clínica

A Hérnia Diafragmática Congênita caracteriza-se pela sua ampla variedade de apresentações clínicas, decorrente das alterações anatômicas e funcionais significativas que provoca. (4) A hipoplasia pulmonar, hipertensão pulmonar e disfunção cardíaca constituem os principais pilares na fisiopatologia da HDC, interagindo com outros fatores, como anomalias cardíacas e/ou cromossômicas concomitantes, idade gestacional e peso ao nascimento, para originar fenótipos diversos e manifestações clínicas únicas. (12)

Em casos simples, de dimensões <4 cm ou hérnia localizada à direita, onde o fígado pode cobrir parcialmente o defeito, a HDC pode permanecer **assintomática** durante toda a vida, ocasionalmente diagnosticada de forma incidental na infância durante a investigação de outras entidades. Por outro lado, alguns pacientes podem manifestar **sintomas inespecíficos**, como diarreia, refluxo gastroesofágico ou episódios

recorrentes de pneumonia e derrame pleural. Em situações mais raras, a protrusão do conteúdo abdominal para o pericárdio pode resultar em tamponamento cardíaco, uma condição potencialmente fatal. (4)

Durante o período pré-natal, o acometimento do pericárdio pode manifestar-se como uma massa ou derrame pericárdico maciço. A compressão de grandes vasos pode resultar em condições mais severas como hidrótia fetal. (4) Por sua vez, a presença de disfunção cardíaca pode exibir um espectro amplo de alterações, desde sintomas ligeiros até condições mais graves como a coartação da aorta ou a síndrome do coração esquerdo hipoplásico. (8) A hérnia de Morgagni, em particular, encontra-se associada, em 34-50% dos casos, a outras malformações congênitas como Trissomia 21, Síndrome de Turner ou Noonan, pentalogia de Cantrell, deformidades torácicas, má rotação intestinal e anomalias geniturinárias. Apesar de todas estas possíveis apresentações, a maioria dos bebês com HDC atinge o termo gestacional. (4)

Após o nascimento, o quadro clínico é, em grande parte, determinado pelo grau de hipoplasia e hipertensão pulmonar associadas. (4) Na grande maioria dos casos, os sintomas tornam-se evidentes nas primeiras 24 horas de vida, uma vez que o coração e pulmão patológicos não são capazes de satisfazer as exigências pós-natais, culminando em **dificuldade respiratória** progressiva, para a qual pode ser necessária reanimação ainda na sala de parto. (12,42) Ao exame objetivo, é comum observar-se taquipneia, dispneia, cianose e um abdômen escafoide e assimétrico. Na auscultação, é possível identificar ruídos hidroaéreos torácicos, nomeadamente à direita em hérnias de Bochdalek, enquanto o exame cardiovascular pode revelar taquicardia. É importante estar atento a sinais de alarme como dificuldades alimentares e complicações respiratórias. (4)

## 1.4 Diagnóstico

Apesar de a sua deteção poder ser efetuada em todas as etapas da vida, 68-74% das Hérnias Diafragmáticas Congénitas são diagnosticadas no período pré-natal. (5,8) Destas, a maioria é identificada durante o rastreio de segundo trimestre, no qual se detetam cerca de dois terços das anomalias. (11,33) O diagnóstico precoce associa-se frequentemente à coexistência de outras anomalias, presentes em 40% (8) dos diagnósticos pré-natais, ou malformações de maiores dimensões, fatores que se correlacionam com maior morbidade e mortalidade neonatal. (5,44)

A **ecografia** pré-natal é a principal ferramenta diagnóstica, permitindo a identificação de achados ecográficos sugestivos como deslocamento do mediastino, herniação intratorácica do conteúdo abdominal e alterações da linha pleural ou do eixo cardíaco. (4,8,33) Dada a semelhante ecogenicidade entre o pulmão fetal e o fígado, a sua interpretação pode ser dificultada em certas situações. Nestes casos, pode recorrer-se a uma eco-doppler, útil na visualização do trajeto do ducto venoso e vasos intra-hepáticos, ou uma ressonância magnética, que permite uma fácil avaliação de hérnias hepáticas. (4,33)

No período pós-natal, a presença de sombras gasosas provenientes do estômago ou intestinos e a identificação de alças intestinais numa radiografia torácica são achados patognomónicos desta condição. A tomografia computadorizada do tórax pode ser útil para confirmação adicional, ou, no caso de esta não ser possível, o diagnóstico pode ser sustentado por uma ressonância magnética torácica. Em alguns casos, embora seja mais invasiva e menos comum, a videotoroscopia pode ser utilizada como método diagnóstico alternativo. (4)

Após o diagnóstico, procede-se a uma **avaliação de alterações físicas e genéticas** e de eventuais síndromes associadas, identificadas em quase 50% dos fetos, que permite distinguir entre HDC isolada ou complexa. Condições genéticas estão presentes em 2-33% dos doentes, embora, em regra, sem implicações clínicas significativas. (8)

Devido à elevada prevalência destas alterações, têm sido investigados métodos como cariotipagem, microarray cromossómico e sequenciação de exoma para identificação de anomalias cromossómicas. (1,8,33) A avaliação ecocardiográfica fetal de rotina também pode ser crucial para orientar a gestão dos casos de HDC, especialmente devido à elevada prevalência de defeitos cardíacos [aproximadamente 30%] e ao impacto prognóstico dos mesmos. (1,8,23) Estas técnicas visam uma abordagem personalizada e individualizada, sustentada nas características genéticas e fisiopatológicas específicas de cada doente. (1,8)

## 1.5 Tratamento

Atualmente, não existe um protocolo de atuação uniformizado para o tratamento da hérnia diafrágica congénita. Apesar da publicação de guidelines terapêuticas internacionais na Europa [CDH EURO Consortium], Canadá [Canadian CDH Collaborative] e Japão [Japan Congenital Diaphragmatic Hernia in Newborns Study

Group], estas continuam a fornecer um baixo nível de evidência, sublinhando a necessidade de mais investigação. (1,24)

Primeiramente, a gestão da HDC no recém-nascido consiste geralmente no **encaminhamento** para um centro com capacidade para realizar Oxigenação por Membrana Extracorporal (ECMO).

A estabilização neonatal imediata é fundamental, priorizando a perfusão e oxigenação adequadas e evitando pressões elevadas nas vias aéreas. A abordagem padrão consiste em efetuar o clameamento imediato do cordão umbilical, realizando-se de seguida intubação logo após o nascimento, exceto em recém-nascidos com hipoplasia pulmonar ligeira e bom prognóstico pré-natal, nos quais um ensaio de respiração espontânea pode ser benéfico. (24,34) Para estes, são recomendadas estratégias de suporte respiratório não invasivo ajustadas às necessidades individuais, e colocação precoce de sonda nasogástrica para evitar insuflação gástrica. (12,32) Nos restantes, a **ventilação** convencional, com hipercapnia permissiva, é a abordagem de primeira linha (1,11,24,33), enquanto a ventilação de alta frequência é reservada como resgate (22). Nos casos de pulmões assimétricos, o equilíbrio ventilatório é crucial para prevenir atelectasia da circulação major, hiperinsuflação da circulação minor e lesão pulmonar parenquimatosa, que podem agravar a RVP e comprometer o retorno venoso pulmonar. (8) Recomenda-se sedação adequada, evitando agentes bloqueadores neuromusculares sempre que possível, e monitorização contínua por linha arterial. Em situações de hipotensão com má perfusão, utiliza-se reposição volémica e, se necessário, inotrópicos ou vasopressores. Após a estabilização, os recém-nascidos devem ser rapidamente transferidos para a unidade de cuidados intensivos neonatais para monitorização contínua e manejo especializado. (12)

A hipertensão pulmonar é uma causa significativa de morbidade na HDC. Entre as opções terapêuticas atualmente utilizadas para a mesma incluem-se **vasodilatadores** pulmonares inalados, nomeadamente o óxido nítrico, que auxilia na redução da pós-carga do ventrículo direito e da pré-carga no lado esquerdo. De forma inversa, devido aos seus esforços para aumentar o fluxo sanguíneo pulmonar, esta substância pode sobrecarregar o coração hipoplásico, culminando em edema pulmonar e disfunção cardíaca bilateral exacerbada. Alternativamente podem ser utilizados agentes inotrópicos, como a epinefrina e a milrinona, e/ou diuréticos, de forma a mitigar estes efeitos adversos e otimizar o suporte cardiovascular. (1,8) A disfunção sistólica e diastólica, no entanto, podem complicar a gestão, tornando a terapêutica vasodilatadora pulmonar tradicional ineficaz e, por vezes, deletéria. (23)

Por sua vez, o uso de **ECMO** deve ser considerado precocemente com inclusão da família para que os cuidados paliativos ou de conforto sejam refletidos no contexto de situações de alto risco. (12) Apesar de todos os avanços nas intervenções e compreensão desta patologia, a percentagem de neonatos com HDC submetidos a ECMO tem-se mantido estável na última década, como meio de assegurar as trocas gasosas, sem sobrecarregar os pulmões comprometidos. (4) A decisão de transição para suporte extracorpóreo deve apenas ser ponderada após tentativas limitadas de suporte médico. (8) Apesar de os critérios de entrada combinados para a ECMO na HDC permitirem uma decisão individual dependente do centro, as recomendações do CDH EURO Consortium Consensus definem a hipoxia refratária, acidose grave, hipercapnia persistente ou hipotensão sem resposta a terapêuticas como indicações para iniciar o suporte. Este encontra-se limitado a casos específicos devido às contraindicações relativas associadas, como anomalias congénitas significativas, hemorragia intracraniana grau III/IV, ventilação mecânica de pressão elevada prolongada, peso <1,8 kg e idade gestacional <32 semanas. (17, 23) A canulação veno-arterial da artéria carótida comum direita e a veia jugular interna é preferida pela sua maior segurança, menor necessidade de ajustes para manutenção de uma posição correta e capacidade de suportar a disfunção cardíaca até à sua otimização médica. A abordagem veno-venosa é utilizada em casos selecionados de insuficiência respiratória isolada ou associada a insuficiência cardíaca limítrofe, na ausência de baixo peso que se encontra habitualmente associado a dimensões reduzidas da veia jugular interna direita. Todos os pacientes submetidos a ECMO requerem anticoagulação sistémica para prevenir complicações tromboembólicas, embora esta não deva atrasar a reparação cirúrgica. (8,17,23) De forma complementar, este tratamento ainda continua a originar efeitos negativos importantes, nomeadamente barotrauma iatrogénico, hemorragias, infeções ou até mesmo sequelas neurológicas. (8, 23) Os doentes com HDC têm o curso de ECMO mais longo de qualquer diagnóstico respiratório neonatal, entre 1 e 4 semanas, com declínio da sobrevivência a partir das 2 semanas. Esta serve apenas como uma medida temporária, não como uma solução definitiva para a doença e o seu desmame exige pulmões suficientemente recuperados para trocas gasosas adequadas sem suporte extracorpóreo, através de testes de suspensão temporária do mesmo. (23) O suporte pode ser prolongado até 21 dias, no entanto, se o desmame não for possível após este período, opta-se por cuidados paliativos. (17)

Dois (17) dias após o desmame bem-sucedido do suporte, os recém-nascidos são submetidos a **tratamento cirúrgico** para reparação do defeito diafragmático, cujo sucesso é potenciado pela descompressão gástrica e correção de desequilíbrios ácido-base e eletrólitos. (8,12,28,33). A abordagem laparoscópica é frequentemente preferida,

visto que esta se traduz em menor dor pós-operatória, tempo de internamento e risco de recorrência. (8,28) O procedimento inclui a reposição dos órgãos herniados para a cavidade abdominal, a remoção do saco herniário e o encerramento do defeito restante. A escolha do material de reparação varia consoante a dimensão do defeito, privilegiando enxertos autólogos pela sua biocompatibilidade. (4) Apesar dos avanços nas técnicas cirúrgicas, o seu sucesso permanece limitado pela gravidade da hipoplasia pulmonar e insuficiência respiratória que frequentemente acometem os recém-nascidos com HDC. (8)

No contexto pré-natal, técnicas inovadoras como a **Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica** (FETO) têm sido utilizadas como alternativas promissoras. Primeiramente instaurou-se a realização de laparotomia e histerotomia materna, as quais, embora operacionalmente bem-sucedidas, levaram ao aumento da taxa de nascimentos prematuros sem melhoria significativa na sobrevivência em comparação com a reparação pós-natal. (5,11) De igual modo, foi investigada a cirurgia fetal aberta em casos de HDC hepática, no entanto, a ideia foi descontinuada devido à ausência de melhoria dos resultados, associada a morbilidade e mortalidade infantil significativa. (5,8) Posteriormente, estudos em modelos animais demonstraram relação direta entre a oclusão traqueal e melhorias na funcionalidade e volume pulmonar. (5,11) Este efeito ocorre devido ao aprisionamento de líquido pulmonar, cujo estiramento mecânico promove a ativação dos recetores de estiramento e induz proliferação das vias aéreas. (7,11,31,39,42) Assim, estes resultados motivaram o desenvolvimento de várias técnicas de oclusão traqueal temporária em fetos humanos. Inicialmente, o procedimento foi realizado por via aberta, com a aplicação de um clip externo enquanto a mãe estava sob anestesia geral, processo que resultou em taxas de sobrevivência de apenas 15%. (5,6,39) No entanto, aspirando-se condutas cada vez menos invasivas e passíveis de fácil reversão, foi desenvolvida, em 2004, uma técnica de Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica. Este procedimento, realizado entre a 26<sup>a</sup> e 30<sup>a</sup> semanas de gestação, utiliza um balão destacável para ocluir temporariamente a traqueia fetal, promovendo o crescimento pulmonar. (5,8,26,29) O dispositivo é introduzido via percutânea pela boca fetal, ecoguiado, passando pelas cordas vocais até ser posicionado acima da carina e insuflado com soro fisiológico. Os critérios de inclusão abrangem gravidez única e HDC grave isolada, com cromossomas normais e sem outras anomalias associadas, e as orientações temporais variam de acordo com a gravidade da patologia. (5,29) A remoção do balão antes do parto desencadeia maturação pulmonar e normalização dos pneumócitos tipo II, com adequada produção de surfactante. (5,7,11,29,39) A partir deste momento, a gravidez pode então ser conduzida de forma expectante, com possibilidade de parto eutócico. (5) Apesar dos riscos associados, como

parto prematuro e complicações técnicas, a FETO demonstrou melhorar a sobrevivência em casos de HDC grave. (29)

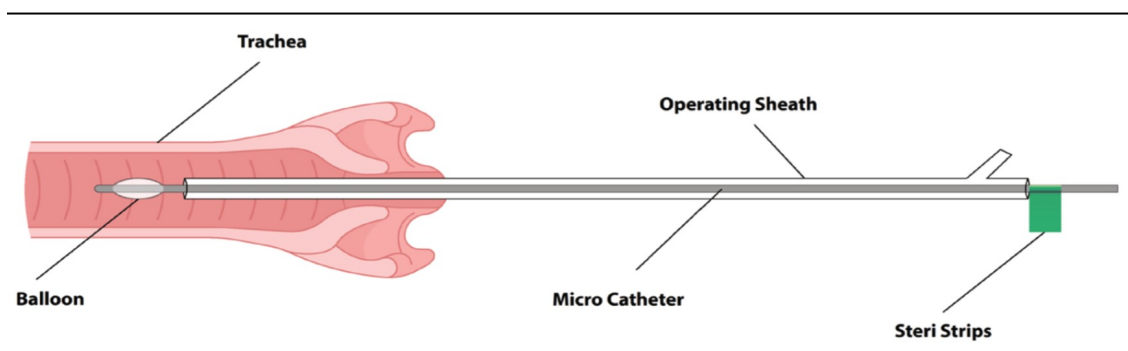


Figura 1 – Procedimento de Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica (39)

## 1.6 Prognóstico

### 1.6.1 Mortalidade pré-natal e neonatal

Verifica-se que a disfunção cardíaca e as anomalias da vasculatura pulmonar fetal são determinantes críticos no prognóstico, contribuindo significativamente para a falha na transição neonatal. (1) Outros fatores pré-natais, como baixo volume pulmonar fetal, anomalias associadas, polihidrâmnios, cariótipo anormal e a herniação hepática intratorácica também têm sido classificados como **preditores de mau prognóstico** nesta patologia. (2)

A ecografia pré-natal e a ressonância magnética fetal são métodos amplamente usados para proceder à determinação prognóstica da sobrevivência e gravidade em casos de HDC, permitindo uma avaliação abrangente e completa dos parâmetros pulmonares e estruturas fetais. A **ecografia** permite determinar parâmetros utilizados para prever a gravidade da hipoplasia pulmonar como a razão pulmão-cabeça (LHR), correspondente ao quociente entre a área pulmonar contralateral ao defeito e o perímetro cefálico, e a sua versão ajustada à idade gestacional (o/e LHR). (2,42) Valores de o/e LHR inferiores a 45% em casos isolados de hérnias à direita ou inferiores a 25% em hérnias esquerdas estão associados a hipoplasia pulmonar grave e pior prognóstico, com uma taxa de sobrevivência inferior a 20-25% (5,6) e maior necessidade de suporte ventilatório e oxigênio suplementar aos 28 dias. (2,11,33) Quando se evidencia uma hipoplasia pulmonar tão extrema que  $o/e\ LHR \leq 15\%$ , a mortalidade neonatal é praticamente universal. (11) A **Ressonância Magnética** fetal, por sua vez, é uma ferramenta com maior valor preditivo na estimativa dos volumes pulmonares fetais. (2)

Devido à hipoplasia grave subjacente, um Volume Pulmonar Percentual Previsto (PPLV) <15% e uma razão Volume Pulmonar Fetal Total observado/esperado (o/e TFLV) <25% demonstraram relação direta com maior mortalidade, tempo aumentado até à alimentação enteral completa e surgimento de complicações neonatais precoces, como a necessidade de suporte ventilatório prolongado e de oxigênio suplementar. (2,5,6)

A herniação hepática no tórax também pode ser avaliada e encontra-se associada a taxas de sobrevivência de 45,4%, valores significativamente menores quando comparados aos 73,9% de fetos com localização fisiológica. (2) Este fenómeno pode levar a alterações no fluxo preferencial do ducto venoso em direção ao coração direito, contribuindo para hipoplasia do ventrículo esquerdo, especialmente em hérnias esquerdas, como demonstrado em estudos de coortes fetais. Esta condição é ainda agravada no período neonatal pela hipertensão pulmonar persistente, que aumenta a sobrecarga do ventrículo direito, piorando o equilíbrio interventricular e elevando a necessidade de ECMO. (33) Em 15% dos fetos com HDC, este fator é acompanhado de compressão esofágica, que pode comprometer a deglutição fetal e predispor a polihidrâmnios, aumentando o risco de parto prematuro como consequência da sobredistensão uterina. (4,8)

Adicionalmente, preceitos como o melhor momento e modo de parto na gravidez de fetos com HDC continuam a ser controversos. Hutcheon et al. demonstraram que a mortalidade neonatal diminuiu significativamente com o aumento da idade gestacional, passando de 36% às 37 semanas para 20% às 40 semanas. Estes dados foram sustentados por Odibo et al., que constataram uma correlação inversa entre a necessidade de ECMO e a idade gestacional no parto. (2) Não se evidenciaram diferenças na sobrevivência entre parto vaginal e cesariana. Consequentemente, recomenda-se o planeamento do mesmo para, no mínimo, as 39 semanas de gestação em serviços de saúde com acesso a uma Unidade de Cuidados Intensivos Neonatais. (2,33)

### **1.6.2 Classificação**

A heterogeneidade na apresentação e gravidade desta condição motivou o Grupo de Estudo da Hérnia Diafragmática Congênita (CDHSG) a desenvolver um sistema padronizado, multicêntrico e internacional de ajuste de risco, com o objetivo de avaliar e comparar os desfechos em crianças afetadas. (8) Entre 1995 e 2004, conduziu-se uma análise de 3.062 casos, a qual evidenciou que a dimensão do defeito diafragmático é o principal determinante da morbidade respiratória, gastrointestinal e neurológica.

(2,8) Este fator, em conjunto com a presença de anomalias cardíacas major, constitui um dos mais robustos preditores de prognóstico, sustentando a necessidade de um esquema de classificação padronizado. (8)

Com base nos dados analisados, foi implementada a **classificação de Boston**, que categoriza os defeitos em quatro grupos: “A”, quando totalmente rodeados por músculo diafrágico; “B”, se <50% da parede torácica estiver desprovida de diafragma; “C”, se >50% da parede torácica não possuir diafragma; “D”, nos casos de agenesia do diafragma, em que este está maioritariamente ausente. Relatou-se que bebés sem anomalias cardíacas major e com defeitos tipo "A" apresentaram uma sobrevivência de 99%, enquanto, no extremo oposto, aqueles com dimensões "D" e coexistência de malformações cardíacas graves, evidenciaram apenas 39% de sobrevivência. (1,2) Estas diferenças nos desfechos encontram-se descritas na figura 2 e são justificadas pelo aumento na magnitude da herniação de órgãos intratorácicos no início da gestação, e consequente hipoplasia pulmonar mais grave ao nascimento. (8)

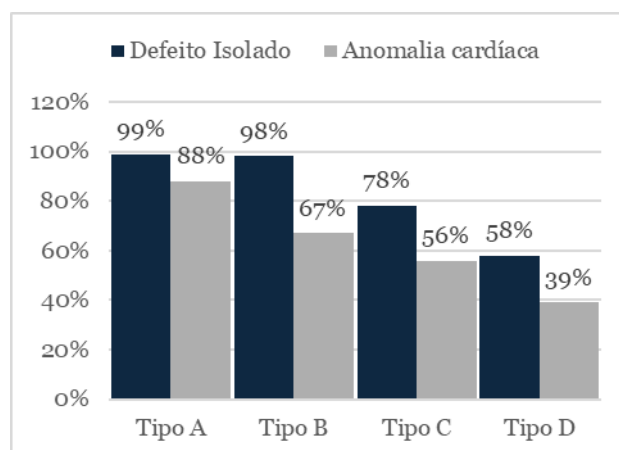


Figura 2 – Taxas de sobrevivência de fetos com HDC de acordo com a classificação de Boston e ausência ou coexistência de um defeito cardíaco (8)

Numa análise subsequente com 7.617 casos de HDC registados entre 1995 até 2013, o CDHSG relatou um aumento na sobrevivência global de 67,6%, nos primeiros 5 anos, para 71,6%, entre 2007 e 2013. No entanto, deve ter-se em conta que a disponibilidade de ECMO em muitos centros deste registo pode ter aumentado estas taxas de sobrevivência. (2)

No contexto pré-natal, a HDC pode ainda ser estratificada com base na o/e LHR e na posição do fígado. Esta classificação distingue três categorias: Grave, se o/e LHR <25%; Moderada, se o/e LHR entre 25-35% ou 35-45% com herniação hepática; Ligeira, se o/e LHR >35% sem herniação hepática ou >45%. Estes estratos estão associados a

taxas de sobrevivência pós-natal esperadas de aproximadamente 20%, 55% e 85%, respectivamente. (7,8)

### 1.6.3 Mortalidade pós-natal

No período pós-natal, verificam-se inúmeros fatores **preditores de morbidade** pulmonar a longo prazo e mau prognóstico. Entre estes destacam-se o baixo peso à nascença, índice de Apgar alarmante, HP secundária grave, hipoplasia pulmonar, malformações de grandes dimensões, demanda de oxigênio suplementar, diagnóstico subsequente de asma e necessidade de traqueostomia associada a dependência de suporte respiratório aos 30 dias de vida, um indicador associado a morbidade persistente aos 5 anos. (2,8,12) Para determinar o risco de desfechos adversos, estão disponíveis vários sistemas de pontuação, nomeadamente o Score for Neonatal Acute Physiology – II, o modelo Wilford Hall/Santa Rosa e o modelo de Brindle. Estes combinam parâmetros clínicos, como pressão arterial, pH sérico e fração inspirada de oxigênio, com os valores mais críticos observados nas primeiras 12-24 horas de vida. Adicionalmente, a inclusão de índices fisiológicos e ventilatórios combinados, como o índice de saturação de oxigênio, pode melhorar o valor preditivo desses modelos. (32)

A hipertensão pulmonar, em particular, está presente em quase 70% dos recém-nascidos na primeira semana de vida. A sua persistência, com intensidade grave, ao 1º mês de idade está associada a uma taxa de mortalidade de 56% (24,25,45) na alta hospitalar, mantendo-se em 10-20% (8) dos pacientes nesse momento. Esta é uma pedra basilar na fisiopatologia da HDC e é o fator de desfecho mais importante, particularmente entre doentes de alto risco. A **ecocardiografia** pós-natal desempenha um papel essencial na avaliação da gravidade da HP, através da avaliação da velocidade do jato de regurgitação tricúspide para estimar a pressão arterial pulmonar comparativamente à pressão arterial sistêmica. Uma relação  $<0,5$  indica HP ligeira, entre 0,5 e 0,67 é considerada moderada,  $>0,67$  é moderada a grave e  $>1,0$  é grave. Embora estes valores estejam em fluxo constante, cerca de 60% dos doentes alcançam resolução clínica e ecocardiográfica nas primeiras semanas de vida, no entanto, verificou-se que os bebés sem normalização ao fim de 3 semanas ou portadores de hipoplasia ventricular esquerda antes das 24 semanas apresentaram uma mortalidade de 100%, destacando a importância da sua monitorização. (12, 22) Os portadores de HP ligeira têm uma sobrevivência de 98,6%, contrastando com os que apresentam uma relação superior a 0,67, cuja sobrevivência é de apenas 43,9%. (12).

Apesar dos progressos nos cuidados neonatais, as taxas de sobrevivência global mantêm-se entre 65% e 80%, dependendo da instituição, região, momento de

diagnóstico e acompanhamento, e podem atingir níveis tão baixos quanto 30% em países de médio rendimento, 15% em casos complexos e <10% em países de baixo rendimento. (1,8,12,35,36) Dos sobreviventes, mais de 50% (10) apresentam **morbilidade** a longo prazo que pode persistir na idade adulta, incluindo complicações gastrointestinais e respiratórias, como infecções pulmonares crônicas e asma, deformações ortopédicas e comprometimento do neurodesenvolvimento, presente em pelo menos um quarto dos casos. (6,12) O estado nutricional fica afetado em aproximadamente 25% dos sobreviventes, mas tende a melhorar durante o primeiro ano de vida. A recorrência pode ocorrer de forma assintomática, com necessidade de vigilância por radiografia torácica, ou sintomática, manifestando-se geralmente por obstrução intestinal ou dificuldade respiratória. (6)

Em situações de anomalias genéticas ou hipoplasia pulmonar severa em HDC do lado esquerdo, pode ser ponderada a interrupção da gravidez. (1) Nos casos em que tal não ocorre, pela sua elevada mortalidade e possibilidade de complicações e recorrências, torna-se imperativo um acompanhamento multidisciplinar ao longo da vida, para diagnóstico precoce e gestão das complicações.

## Capítulo 2

### Métodos

Para a elaboração desta revisão literária recorreu-se predominantemente à base de dados PubMed através do estudo, análise e discussão de artigos específicos previamente publicados, visando a análise detalhada das técnicas cirúrgicas e intervenções pré-natais mais recentes. A pesquisa foi realizada utilizando termos MeSH que englobaram "Congenital Diaphragmatic Hernia/treatment" [All Fields] AND ((“Fetal” [All Fields] AND “Treatment” [All Fields]) OR “Impact” [All Fields]).

Critérios de seleção restringiram a pesquisa a artigos editoriais, originais e de suporte à investigação, revisões simples e sistemáticas, estudos unicêntricos, multicêntricos, observacionais, comparativos e retrospectivos, ensaios clínicos e análises económicas. A revisão considerou publicações redigidas em língua portuguesa e inglesa, priorizando estudos realizados em humanos, no entanto, não excluindo modelos animais. A pesquisa foi realizada entre os meses de maio e dezembro de 2024, na qual se privilegiou a literatura mais recente dos últimos 5 anos (2019–2024). Foram aplicados filtros adicionais para excluir relatos de casos e artigos de opinião.

A análise dos artigos identificados foi orientada por uma avaliação crítica detalhada, considerando a qualidade metodológica, pertinência dos dados apresentados e a sua contribuição para o entendimento das estratégias terapêuticas e prognósticos da HDC. Foram também analisadas as bibliografias dos artigos selecionados para identificar referências adicionais que complementassem a revisão.



## Capítulo 3

### Resultados

#### 3.1 Intervenções pós-natais

O **clampeamento tardio do cordão umbilical**, particularmente o clampeamento de base fisiológica (PBCC), tem emergido como uma abordagem promissora. A prática atual de clampeamento imediato do cordão (ICC) está associada a uma redução abrupta de 30%–50% (2) do débito cardíaco e períodos prolongados de hipoxia devido à perda do retorno venoso umbilical, exacerbados pela hipoplasia pulmonar e elevada resistência vascular pulmonar características da HDC. Em contraste, o PBCC permite a aeração pulmonar antes do clampeamento favorecendo a transição gradual do débito cardíaco umbilical para o pulmonar. (24,25,32,44) Estudos em modelos ovinos mostraram melhorias significativas na resistência vascular pulmonar, PaO<sub>2</sub> e SaO<sub>2</sub> pré-ductal, com redução sustentada da RVP até 8 horas após a ventilação. (2,24,25) De forma oposta, 75% dos borregos com ICC apresentaram fluxo da direita para a esquerda no canal arterial ao fim de 8 horas, exacerbando a hipoxia e a hipertensão pulmonar persistente. (25) Estudos piloto em humanos, nomeadamente os de Foglia et al. e Lefebvre et al., reportaram uma viabilidade de 85% e 100%, confirmando a exequibilidade e segurança do PBCC, e sugerindo uma melhor adaptação cardiorrespiratória, melhores índices de Apgar e necessidades de oxigenação reduzidas [entre 21 e 50%] durante a reanimação, com menor prevalência desta complicação. (2,24,32,34,44) A Terapia Ex-utero Intrapartum (EXIT) facilita a realização de intervenções neonatais prévias ao PBCC, cujo uso em casos de HDC demonstrou uma maior taxa de sobrevivência [82,76% vs. 48,28%; p=0,006], reduzindo o trauma pulmonar inicial sem aumentar complicações maternas. (44) Definiu-se 3 minutos como o intervalo ideal para obtenção de um equilíbrio entre o tempo necessário para a intubação e a minimização de complicações derivadas do atraso no clampeamento. (34) Apesar dos desafios logísticos relatados, estudos adicionais, como os ensaios PinC e CHIC, estão em curso para avaliar o impacto desta abordagem em larga escala. (24,25,32,34)

A deficiência de **surfactante**, por outro lado, é reconhecida na fisiopatologia da HDC, mas a sua administração rotineira não é recomendada em casos de tratamento pré-

natal expectante, devido à ausência de benefícios comprovados em estudos do CDHSG. (22,33)

Atualmente, as diretrizes do Consórcio EURO CDH de 2016 recomendam iniciar a reanimação neonatal com uma fração inspirada de **oxigênio** (FiO<sub>2</sub>) inferior a 1,0, considerando esta abordagem segura e preservando a eficácia do óxido nítrico. (22,32) Contudo, estudos indicam que FiO<sub>2</sub> iniciais de 0,4-0,5 podem elevar a sobrevivência [95% vs. 69%; P=0,005], com menor necessidade de ECMO [15% vs. 38%; P=0,034], tempo reduzido até à reparação [14,2 vs. 24,5 dias; P=0,023], menor incidência de leucomalácia periventricular [0% vs. 18%; P=0,01] e melhores scores motores aos 12 meses [média 91,7 vs 75,8; P=0,0037]. Dos bebês iniciados com estes valores, apenas 18% necessitaram de aumento para 1,0, sugerindo que níveis iniciais mais baixos são eficazes e reduzem o stress oxidativo. (22,24) Assim, a FiO<sub>2</sub> deve ser ajustada para atingir saturações pré-ductais de 80-85%, com desmame progressivo de níveis elevados. (22)

Pelo seu elevado potencial de efeitos adversos, a prática de intubação sistemática em todos os recém-nascidos com diagnóstico pré-natal de HDC tem sido um procedimento cada vez mais contestado, dando maior visibilidade a investigações que visam explorar a viabilidade de abordagens menos invasivas em casos selecionados. (1) Neste contexto, a análise da respiração espontânea em neonatos com hipoplasia pulmonar ligeira revelou benefícios importantes, evitando a intubação precoce em 40% dos casos, com alta mais rápida da unidade de cuidados intensivos. (32) Historicamente, a **ventilação mecânica** agressiva na HDC resultava em lesão alveolar difusa, identificada em 91% das autópsias. A transição para estratégias ventilatórias suaves, como hipercapnia permissiva [PaCO<sub>2</sub> 50-60 torr] e volumes correntes baixos [3-4 ml/kg], melhorou significativamente a sobrevivência, aumentando-a de 44% para 69% [P<0,007], e até 78% com ECMO [P<0,001]. (22) Embora seja padrão atual adotar uma abordagem de ventilação menos agressiva, o modo inicial de ventilação ideal permanece indefinido. A ventilação oscilatória de alta frequência mostrou-se promissora, mas o estudo multicêntrico VICI não encontrou diferenças significativas na mortalidade quando comparada à ventilação convencional [54% vs. 45%; P=0,31], refletindo um aumento da necessidade de ECMO e vasodilatadores, com maior duração da ventilação. (8,15,22) Abordagens como ventilação por jato de alta frequência evidenciam melhorias na ventilação, redução de PaCO<sub>2</sub> e menor impacto hemodinâmico, mas carecem de validação mais ampla. (22)

O **óxido nítrico** (NO) inalado é utilizado em cerca de 60% dos casos de hipertensão pulmonar persistente no recém-nascido. (17) O seu uso continua controverso, sendo a sua eficácia variável. Estudos indicam que a resposta ao mesmo pode traduzir-se num aumento da pressão parcial de oxigénio de 10-20%, diminuição do índice de oxigenação >5 pontos, menor necessidade de ECMO [48% vs. 67%; P=0,0024] e redução da mortalidade [17% vs. 29%; P=0,04] 1 hora após a sua administração. O sucesso desta terapêutica destaca-se particularmente em subgrupos específicos com hipertensão pulmonar persistente e função ventricular esquerda preservada, os quais revelam uma taxa de resposta de 40%. Contudo, resultados como os do estudo NINOS não confirmam benefícios consistentes. Ensaios com NO inalado podem ser razoáveis para tratamento de hipertensão pulmonar grave, mas devem ser interrompidos se não houver resposta em 24 horas. (22)

Alternativas como **sildenafil**, um inibidor da PDE-5, mostraram potencial em estudos pré-clínicos e doentes com HP relacionada com HDC dentro de 1-4 horas após a sua administração, melhorando oxigenação e débito cardíaco. Ensaios multicêntricos estão em curso para avaliar o sildenafil isoladamente e em combinação com NO. A **milrinona**, um inibidor da PDE-3, quando usada como terapêutica adjuvante em análises retrospectivas de neonatos com HDC, demonstrou benefícios na função diastólica, fração de ejeção do ventrículo esquerdo e índice de oxigenação, embora sem alterações significativas nas pressões pulmonares ou sistémicas. (22, 41,45)

Outras terapias como **bosentana** mostraram eficácia na hipertensão pulmonar persistente não associada à HDC, reduzindo o índice de oxigenação e normalizando as pressões arteriais pulmonares em 88% dos casos tratados. (22) A **prostaciclina** e os seus análogos, como o treprostínil, demonstraram uma melhoria significativa na oxigenação, fluxo sanguíneo pulmonar e achados ecocardiográficos em doentes com HDC e hipertensão pulmonar grave, associando-se a menor necessidade e duração de ECMO. (22,38,45)

O uso de **prostaglandina E1** tem sido utilizado para manter a permeabilidade do canal arterial em neonatos com HDC uma vez que permite a estabilização hemodinâmica em casos de HDC grave até a ECMO ser estabelecida. (13, 17) Ensaios clínicos reportaram que o seu uso reduziu as necessidades de FiO<sub>2</sub> de 80% para 34% e melhorou a função circulatória (13), embora o impacto nos desfechos seja incerto.

O impacto e limitações das terapêuticas abordadas encontram-se resumidos na tabela 3. A seleção de doentes apropriados para cada intervenção e a necessidade de ensaios

clínicos robustos continuam a ser desafios significativos na padronização das estratégias de tratamento pós-natal para HDC. (13)

Tabela 3 – Terapêuticas vasodilatadoras pulmonares atualmente disponíveis/propostas (13,17,22,38,41)

Vasodilatador	Impacto	Limitações
iNO	Melhoria na oxigenação e menor necessidade de ECMO na hipertensão pulmonar persistente com função ventricular esquerda preservada	Eficácia variável; benefícios inconsistentes
Sildenafil	Melhoria da oxigenação e débito cardíaco	Dados limitados; falta de estudos robustos
Milrinona	Incremento na função cardíaca com NOi	Sem impacto significativo na pressão pulmonar
Bosentana	Normalização da hipertensão pulmonar persistente	Sem estudos específicos em HDC
Prostaciclina	Melhoria na oxigenação, perfusão pulmonar e função cardíaca na HDC com hipertensão pulmonar grave	Necessita de validação em ensaios randomizados
PGE1	Estabilização circulatória e redução de FiO <sub>2</sub>	Benefício limitado; possíveis efeitos adversos

Entre 1993 e 1995, o UK Collaborative ECMO Trial demonstrou que a adição de ECMO à gestão convencional em recém-nascidos com falência respiratória grave foi eficaz e custo-efetiva, destacando melhores resultados clínicos. (43) Assim, a **oxigenação por membrana extracorporeal** tornou-se uma técnica de suporte cardiopulmonar utilizada em recém-nascidos com HDC severa, envolvendo 25-30% destes casos. (8,12) Estudos, como o de Zalla et al., relataram uma redução de 73% no risco de morte com a disponibilidade da ECMO. (17) Este suporte é indicado sobretudo em casos graves, sem ganhos evidentes em HDC ligeira ou moderada. (8,11) A análise efetuada pela Extracorporeal Life Support Organization (ELSO) reporta uma taxa de sobrevivência estável em cerca de 50% nas últimas três décadas, apesar dos avanços nas estratégias de ventilação. (1,12,22) As melhorias nas diretrizes da HDC, por sua vez, têm sido responsáveis por uma diminuição da utilização geral da ECMO de 37% para 13%. O protocolo SPHERE, que estabelece critérios rigorosos para início de ECMO (pH >7,0, pCO<sub>2</sub> ≤100, SpO<sub>2</sub> pré-ductal >80%, PCO<sub>2</sub> ≥40), demonstrou taxas de sobrevivência comparáveis às de critérios menos restritivos [47,4% vs. 53,7%; P=0,47], mas com duração do suporte significativamente mais curta [11 vs. 14 dias; P=0,03], menor necessidade de ventilação mecânica ou ECMO aos 30 dias [59,6% vs. 94,1%; P=0,006], tempo de internamento reduzido [81,5 vs. 108 dias; P=0,008] e menor necessidade de alimentação suplementar [69,2% vs. 94,4%; P=0,02]. (22) No que diz respeito ao modo de canulação, de acordo com os registos da ELSO, esta é executada em mais de 80% (8,

17) dos casos por suporte veno-arterial (VA). A mesma não apresenta diferença significativa de sobrevivência em relação ao suporte veno-venoso (VV), contudo, a conversão de VV para VA ocorre em 15% dos casos e associa-se a maior mortalidade [63,2%] quando comparada à VA [52,6%] e VV [48,0%] isoladas. (22) Adicionalmente, numa análise de diferentes períodos de duração da ECMO e respetivas despesas realizada nos Estados Unidos, demonstrou-se que a duração de 2-3 semanas apresenta melhor custo-benefício quando comparada a  $\leq 2$  semanas ou  $> 3$  semanas. (43) Em Portugal, a ECMO foi introduzida em 2010 no Centro Hospitalar Universitário Lisboa Norte (CHULN), tornando-se centro de referência nacional em 2017. A maioria dos casos envolve diagnósticos respiratórios e HDC, com uma taxa de sobrevivência global de 68%, superior aos 61% reportados pela ELSO. As complicações mais frequentes incluem hemorragia [39%] e complicações neurológicas [12%], como enfarte cerebral. A ECMO está associada a menor qualidade de vida comparada à população pediátrica geral, mas semelhante à de crianças com doenças crónicas prevalentes. Apesar das limitações de revisões retrospectivas e início recente da técnica, os resultados do CHULN são consistentes com centros globais, sublinhando a importância de critérios uniformes e colaboração multicêntrica para otimizar o tratamento. (27)

O momento ideal para o **tratamento cirúrgico** na HDC continua controverso. Em casos leves, a cirurgia depende da estabilidade fisiológica, sem impacto significativo nos resultados. Na HDC grave, a reparação precoce durante a ECMO demonstrou benefícios, com maior sobrevivência à decanulação [87,1% vs. 78,4%;  $P=0,002$ ], embora associada a maior duração do suporte ECMO [240,6 vs. 196,8 horas;  $P=0,001$ ]. (22) No estudo de Dassinger et al., foi reportada uma taxa de sobrevivência de 71% em doentes submetidos a reparação cirúrgica cerca de 55 horas após o início da ECMO, com complicações hemorrágicas em apenas 9%. (17) Apesar do risco aumentado de hemorragia durante a ECMO, a aplicação de técnicas operatórias meticulosas e uso de agentes antifibrinolíticos, como o ácido aminocapróico, tem contribuído para minimizar estas complicações. (8,17) Contrariamente, Delapain et al. e Partridge et al. relataram sobrevivência 3 vezes inferior na cirurgia durante a ECMO em comparação com após a decanulação [43,9% durante vs. 100% após vs. 67% antes;  $P<0,001$ ]. (22) Em centros sem acesso a ECMO, verificou-se que intervenções em menos de 24 horas após estabilização estão associadas a menor sobrevivência em comparação com a sua realização entre 24 e 48 horas e mais de 48 horas [60,5 vs. 91,3 vs. 84,6%;  $P<0,0001$ ]. Outros estudos corroboram melhores resultados com cirurgia entre 24-48 horas, especialmente nestes contextos. Contudo, atrasos excessivos podem agravar a hipertensão pulmonar, bem como prolongar a ventilação mecânica e a idade à alta, enquanto intervenções precoces permanecem vitais em casos de hérnias encarceradas.

(35) No contexto do modo de reparação, um estudo retrospectivo comparativo entre cirurgia aberta e por abordagem laparoscópica mostrou que ambas as técnicas apresentam gestão anestésica eficaz, embora a primeira necessite de maior assistência ventilatória. (28) A laparoscopia demonstrou ainda vantagens como maior sobrevivência [100% vs. 92,3%;  $P=0,260$ ], menor tempo operatório [102 vs. 129 minutos;  $P=0,028$ ], tempo de ventilação mecânica reduzido [3,70 vs. 5,98 dias;  $P<0,001$ ], menor internamento [13,32 vs. 18,77 dias;  $P<0,001$ ] e recuperação mais rápida, com início precoce da amamentação [4,34 dias vs. 7,46 dias;  $P<0,001$ ] e menor dor pós-operatória. Apesar de a taxa de recorrência não ser estatisticamente significativa [2,7% vs. 7,7%;  $p=0,456$ ], defeitos maiores apresentaram maior recorrência. (19,33) O risco de recidiva após reparação primária é de 7% no primeiro ano, podendo atingir 40% ao longo do tempo devido à limitação de materiais protéticos em acompanhar o crescimento. (1,4) Embora o tratamento cirúrgico seja viável na maioria dos casos, em menos de 10% dos recém-nascidos com HDC, nomeadamente os que apresentam defeitos tipo D, a cirurgia torna-se inviável pelo seu prognóstico bastante desfavorável. Nestes casos, os doentes acabam por falecer devido à gravidade extrema da condição. (1)

Mesmo com um reposicionamento dos órgãos bem-sucedido, a hipoplasia pulmonar mantém-se como a principal causa de desfechos negativos na HDC. Os desafios impostos por esta condição e o seu impacto significativo na sobrevivência e qualidade de vida dos doentes têm motivado uma intensa mobilização da comunidade científica na exploração de novas abordagens terapêuticas, capazes de otimizar os cuidados e promover o desenvolvimento normal dos pulmões, de forma a melhorar os resultados a longo prazo. (10)

### **3.2 Intervenções pré-natais**

Embora as intervenções pós-natais tenham registado grandes melhorias, a sobrevivência global para pacientes com HDC de maior risco ainda permanece estagnada, com uma sobrevivência estimada de 50% e funciona como motor para encontrar terapias alternativas à terapia convencional. (12) É ainda importante ressaltar que nem todos os fetos diagnosticados com HDC são candidatos a intervenção cirúrgica, sendo a elegibilidade determinada por fatores como a gravidade da hipoplasia pulmonar e anomalias genéticas ou anatómicas associadas. (1)

A realização de terapias no período pré-natal, como a **FETO**, tem mostrado resultados promissores no tratamento da HDC grave. Num estudo pioneiro que comparou 8 bebés

tratados com FETO por laparotomia materna e 13 submetidos a tratamento pós-natal, Harrison et al. evidenciaram taxas de sobrevivência de 75% e 38%, respectivamente. (5) A comprovação do potencial da técnica por este estudo potenciou a sua análise e constante melhoria, culminando no desenvolvimento da FETO minimamente invasiva. Num estudo que envolveu 210 fetos com hipoplasia grave devido a HDC isolada, foi realizada a inserção de balão endotraqueal por volta das 28 semanas de gestação, com remoção às 34 semanas. Os dados obtidos demonstraram um perfil de segurança aceitável para as gestantes envolvidas e revelaram taxas de sobrevivência de 49%, comparada aos 24% no tratamento expectante. Adicionalmente, verificou-se uma relação direta entre o tamanho pulmonar no momento da intervenção fetal e o subsequente crescimento pulmonar, refletindo-se na sobrevivência neonatal. (5-7) Outros estudos multicêntricos confirmaram estes benefícios, evidenciando taxas de sobrevivência entre 21 e 25% para cuidados expectantes em HDC grave e até 70% para FETO em centros especializados. (1,6) Estudos em centros com baixa carga de casos também evidenciam a viabilidade e segurança da FETO em casos graves, com resultados considerados razoáveis. (39) Dados emergentes sugerem que fetos com HDC grave submetidos a terapia pré-natal, apresentam melhores resultados no neurodesenvolvimento aos 24 meses. (8) A técnica foi também associada a menor hipertensão pulmonar e necessidade de ECMO, sem benefícios significativos em fetos com HDC moderada. (2,5) Embora promissora, a FETO encontra-se associada a complicações em 6,15% dos casos. Numa revisão sistemática de 634 procedimentos, a complicação mais comum e potencialmente grave foi a corioamnionite, notificada em 1,1% das mulheres. (6) Nas restantes situações, destacam-se possíveis efeitos locais, como a traqueomegalia, que geralmente diminui com o tempo, tosse induzida pelo esforço, polihidrâmnios, descolamento prematuro da placenta normalmente inserida (DPPNI), com uma incidência de 1,29%, ou trabalho de parto prematuro. (4,5,8)

Num contexto de gestão neonatal limitada, sem acesso a ECMO, um estudo realizado entre 2012 e 2019, comparou 25 neonatos tratados com FETO e 25 controlos expectantes. A técnica foi realizada com sucesso técnico em todos os casos, resultando em aumento significativo na o/e LHR [24,1% vs. 69,3%;  $P=0,60$ ] e da taxa de sobrevivência no grupo FETO, correspondente a 32%, enquanto não houve sobreviventes no grupo expectante [ $P<0,001$ ]. Apesar da menor idade gestacional ao parto no grupo FETO [35,3 vs. 37,7 semanas;  $P=0,35$ ], as complicações maternas e fetais foram mínimas. Estes achados reforçam o benefício da FETO em melhorar a sobrevivência em HDC grave, particularmente em contextos de recursos limitados. (30)

Com evidências contrárias, Harrison et al. não demonstraram qualquer benefício da FETO. Este, no entanto, foi um estudo unicêntrico, utilizou uma técnica operatória diferente e a gravidade da hipoplasia pulmonar foi inferior à habitual. (15) Recentemente, um estudo europeu multicêntrico realizado na Bélgica, França e Itália evidenciou taxas de sobrevivência superiores com tratamento expectante em centros especializados, quando comparado à FETO [74,3% vs. 44,7%,  $P=0,001$ ], mas as limitações metodológicas, incluindo o desenho retrospectivo e centralização dos dados, restringem a generalização dos resultados. (42)

A interpretação da eficácia da FETO ainda enfrenta limitações devido a variabilidade nos grupos de controlo, muitas vezes não contemporâneos, inconstância no desfecho primário, variando entre 3 e 6 meses após o nascimento, número reduzido de participantes e investigações incluídas nas meta-análises, resultados agrupados por gravidade e lateralidade e permanência do balão até ao parto, em certos ensaios. (5,9) Devido a estes fatores variados, questiona-se a existência de evidências suficientes para estabelecer a FETO como tratamento padrão. (5)

Atualmente, outros ensaios clínicos randomizados e estudos observacionais mais robustos têm procurado abordar estas limitações, fornecendo dados mais consistentes sobre a eficácia e segurança desta técnica, de forma a possibilitar a consolidação da FETO como abordagem padrão no tratamento pré-natal da HDC grave. (9) A validação da viabilidade da técnica culminou na realização de dois dos maiores ensaios clínicos randomizados no âmbito da Hérnia Diafragmática Congênita, intitulados **Tracheal Occlusion to Accelerate Lung Growth (TOTAL)**. Estes estudos incluíram mulheres grávidas de fetos únicos com HDC isolada à esquerda, e permitiram avaliar os desfechos em diferentes graus de gravidade. (7,8) Os ensaios foram conduzidos em 10 centros FETO e 26 centros de cuidados neonatais, distribuídos pela América, Europa e Ásia. (6)

O primeiro ensaio abordou fetos com HDC **moderada**, ou seja, o/e LHR entre 25 e 34,9% ou entre 35 e 44,9% com presença de hérnia hepática. (7,8) Neste protocolo, a colocação do balão traqueal foi realizada entre as 30 e 32 semanas de gestação, e a reversão da oclusão foi programada para as 34 semanas de gestação. Os resultados não demonstraram benefícios significativos da intervenção em comparação com cuidados expectantes, com taxas de sobrevivência até à alta da UCIN de 62% no grupo FETO e 49% no grupo expectante. (7,9) Adicionalmente, o uso de ECMO foi de cerca de 20/21% (11) em ambos os grupos, mas o risco de rotura prematura das membranas e parto pré-

termo foi, respetivamente, 3,8 e 2,9 vezes (7) superior no grupo submetido a terapia pré-natal.

Por sua vez, o segundo ensaio incluiu fetos com HDC **grave**, ou seja, o/e LHR <25% e hérnia hepática. (6,8) Neste caso, a colocação do balão foi realizada mais precocemente, entre as 27 e 29 semanas de gestação, com remoção às 34 semanas, como no protocolo anterior. Esta intervenção resultou numa mortalidade significativamente menor até à alta da UCIN em comparação ao cuidado expectante, com taxas de sobrevivência equivalentes a 40% e 15%, respetivamente. (6) A sobrevivência observada no segundo grupo foi ligeiramente inferior à sobrevivência prevista, correspondente a 18%, com necessidade de ECMO em 29% dos casos. (11) A maior sobrevivência no grupo FETO foi sustentada aos 6 meses de idade, dos quais apenas 5% (11) recorreram à técnica extracorporeal, no entanto, este apresentou um risco 4,5 vezes superior de rotura prematura das membranas, afetando 47% das grávidas, e 2,6 vezes maior de parto pré-termo, evidenciando uma taxa de nascimento prematuro em 75% dos casos, com quase 18% a nascer antes de 32 semanas (5,6).

Nenhum dos estudos reportou outras complicações graves maternas ou diferenças evidentes entre os grupos quanto ao tempo de permanência na UCIN, duração do suporte ventilatório ou incidência de complicações relacionadas com a prematuridade. No entanto, estes não foram desenvolvidos para avaliação primária destes desfechos. (6,7) A técnica também não demonstrou efeitos reprodutivos adversos a longo prazo, porém, o procedimento pode não ser bem-sucedido. Entre os problemas identificados incluem-se desinsuflação espontânea do balão, que pode comprometer o seu efeito terapêutico, e a incapacidade de remover o mesmo, resultando frequentemente em morte neonatal rápida. Características como uma equipa experiente e proximidade da grávida ao centro especializado foram identificadas como fatores de bom prognóstico nos ensaios. (6).

A configuração e a conclusão do TOTAL prolongaram-se no tempo. Durante este período, um número crescente de pequenos estudos unicêntricos afirmou que a FETO é benéfica, sugerindo que a mesma esteve associada a uma maior probabilidade de alta precoce, resolução mais rápida da hipertensão pulmonar e menor utilização de broncodilatador entre o 1º e 5º ano de vida. (14,15) Meta-análises recentes reforçaram que o benefício de sobrevivência com FETO é mais evidente em centros especializados com equipas multidisciplinares e protocolos integrados, alcançando taxas de sobrevivência hospitalar de 70,7% versus 45,7% em instituições não integradas. (8)

Tabela 4 – Lista consecutiva de estudos FETO com respectivos resultados

Estudo	Critérios de inclusão	Grupos	Resultados
Harrison et al. 1998 (11)	HDC esquerda: LHR <1,4; Herniação hepática	FETO (n=8) VS. TE (n=13)	Sobrevivência à alta: FETO (75%) > TE (38%); P<0,05
Harrison et al. 2003 (5,11,39)	HDC esquerda: LHR <1,4; Herniação hepática	FETO (n=11) VS. TE (n=13)	Sobrevivência aos 90 dias: FETO (73%) = TE (77%); P=1,0 Idade gestacional no parto: FETO (30,8 semanas) < TE (37,0 semanas); P<0,001 Rutura prematura de membranas: FETO (100%) > TE (23%) Parto prematuro: FETO (100%) > TE (33%)
Deprest et al. 2004 (11)	HDC esquerda ou direita: LHR <1; Herniação hepática	FETO (n=20) VS. TE (n=12)	Sobrevivência: FETO (50%) > TE (8%)
Deprest et al. 2005 (11)	HDC esquerda: LHR <1; Herniação hepática	FETO (n=134) VS. TE (n=12)	Sobrevivência à alta: FETO (43%) > TE (8%)
Jani et al. 2009 (5,11)	HDC esquerda, direita ou bilateral: LHR <1; Herniação hepática	FETO (n=210) VS. Sobrevivência prevista	Sobrevivência à alta: HDC esquerda: FETO (49%) > SP (24%); P<0,001 HDC direita: FETO (35%) > SP (0%); P<0,001 HDC bilateral: FETO (0%)
Peralta et al. 2011 (5)	HDC esquerda: LHR <1; Herniação hepática	FETO (n=28) VS. TE (n=13)	Sobrevivência à alta: FETO (36%) > TE (0%); P=0,012
Ruano et al. 2011 (5)	HDC esquerda e direita: LHR <1; Herniação hepática	FETO (n=17) VS. TE (n=18)	Sobrevivência aos 28 dias: FETO (53%) > TE (6%); P<0,01 Idade gestacional no parto: FETO (35,6 semanas) = TE (37,5 semanas); P=0,18 Hipertensão pulmonar severa: FETO (47%) < TE (89%); P=0,01

			Sobrevivência aos 6 meses: FETO (50%) > TE (5%); P<0,01
Ruano et al. 2012 (5)	HDC esquerda e direita: LHR <1; Herniação hepática	FETO (n=20) VS. TE (n=21)	Idade gestacional no parto: FETO (35,6 semanas) < TE (37,4 semanas); P<0,01 Hipertensão pulmonar severa: FETO (50%) < TE (86%); P=0,02
Ali et al. 2016 (5)	HDC esquerda: LHR <1 HDC direita: Herniação hepática	FETO (n=43) VS. TE (n=35)	Sobrevivência: FETO (44%) < Controlo (63%); P=0,012 Idade gestacional no parto: FETO (34 semanas) < TE (38 semanas); P<0,001
Belfort et al. 2017 (5)	HDC esquerda: LHR <1; Herniação hepática	FETO (n=11) VS. Controlo Histórico (n=34)	Sobrevivência aos 2 anos: FETO (67%) > CH (11%); P=0,04 Utilização de ECMO: FETO (30%) < CH (70%); P=0,05
Dhillon et al. 2018 (5)	HDC esquerda: o/e TFLV <32%; Herniação hepática >21%	FETO (n=12) VS. TE (n=28)	Sobrevivência: FETO (67%) = TE (61%); P=1,00 Idade gestacional no parto: FETO (35,6 semanas) < TE (38,2 semanas); P<0,01
Rodó et al. 2018 (5)	HDC esquerda: LHR <1; o/e LHR <45%; Herniação hepática	FETO (n=20) VS. TE (n=38)	Utilização de ECMO: FETO (33%) < TE (89%); P<0,01 Sobrevivência: FETO (60%) < TE (87%); P=0,02 Idade gestacional no parto: FETO (34,7 semanas) < TE (38,7 semanas); P<0,01
Morandi et al. 2019 (5)	HDC esquerda: o/e LHR <25% HDC direita: o/e LHR <35%	FETO (n=30) VS. Controlo: TE (n=41)	Sobrevivência no seguimento (aproximadamente 34,2 meses): FETO (43%) < TE (83%); P=0,008 Idade gestacional no parto: FETO (35,5 semanas) < TE (38,2 semanas); P<0,001 Suporte respiratório: FETO (39,8 dias) > TE (27,8 dias); P<0,001 Duração do internamento: FETO (80,4 dias) > TE (45,5 dias); P=0,007

Style et al. 2019 (5)	HDC esquerda ou direita: o/e TFLV <32%; Herniação hepática >21%	FETO (n=16) VS. TE (n=25)	Sobrevivência à alta: FETO (81%) = TE (60%); P=0,454 Idade gestacional no parto: FETO (35,3 semanas) < TE (38,0 semanas); P=0,001 Resolução da hipertensão pulmonar após 1 ano: FETO (69%) > TE (28%); P=0,017
Martínez et al. 2020 (30)	HDC esquerda: o/e LHR <26%; Herniação hepática	FETO (n=25) VS. TE (n=25)	Sobrevivência neonatal: FETO (32%) > TE (0%); P<0,001 Idade gestacional no parto: FETO (35,3 semanas) < TE (37,7 semanas); P=0,04
Deprest et al. 2021 (11)	HDC esquerda: o/e LHR <25% ou o/e LHR <35% + Herniação hepática	FETO (n=88) VS. TE (n=95)	Sobrevivência à alta hospitalar: FETO (63%) = TE (50%); P=0,06 Sobrevivência sem suplementação de oxigénio aos 6 meses: FETO (54%) > TE (44%) Rutura prematura de membranas: FETO (44%) > TE (12%) Idade gestacional no parto: FETO (35,9 semanas) < TE (38,1 semanas)
TOTAL 2021 (7)	HDC esquerda: o/e LHR 25- 34,9% ou 35- 44,9% + Herniação hepática	FETO (n=98) VS. TE (n=98)	Sobrevivência à alta da UCIN: FETO (62%) = TE (49%); P=0,06 Sobrevivência sem suplementação de oxigénio aos 6 meses: FETO (53%) > TE (43%)
TOTAL 2021 (6)	HDC esquerda: o/e LHR <25% + Herniação hepática	FETO (n=40) VS. TE (n=40)	Sobrevivência à alta da UCIN: FETO (40%) > TE (15%); P=0,009 Sobrevivência sem suplementação de oxigénio aos 6 meses: FETO (22%) > TE (8%)
Dutemeyer et al. 2024 (42)	HDC esquerda: o/e TFLV ≤35% + Herniação hepática	FETO (n=47) vs. TE (n=147)	Idade gestacional no parto: FETO (35,14 semanas) < TE (37,40 semanas); P<0,001 Sobrevivência à alta hospitalar: FETO (44,7%) < TE (74,3%); P=0,001 Sobrevivência aos 2 anos: FETO (42,5%) < TE (72,8%); P=0,001

Abreviações: HDC, hérnia diafragmática congénita; LHR, razão pulmão-cabeça; FETO, oclusão traqueal endoluminal fetoscópica; TE, tratamento expectante; SP, sobrevivência prevista; CH, controlo histórico; o/e TFLV, razão volume pulmonar fetal total observado/esperado; o/e LHR, razão pulmão-cabeça observada/esperada

Uma análise subsequente, incluindo uma amostra maior de doentes com HDC tratados com FETO e um grupo de controlo, forneceu evidências mais fiáveis sobre os efeitos da técnica no prognóstico em comparação com estudos anteriores. Ao reunir os resultados da TOTAL sobre a HDC grave e moderada e considerando os diferentes momentos da intervenção FETO, uma reanálise dos dados sugeriu que esta reduziu significativamente a **mortalidade** neonatal ao 1º e 6º mês após o nascimento em doentes com HDC grave [qualidade de evidência moderada/baixa]. Esta redução foi igualmente observada em doentes com HDC moderada. Em segundo lugar, verificou-se que a técnica foi associada a uma diminuição das **taxas de hipertensão pulmonar e da necessidade de ECMO** na HDC grave [qualidade de evidência moderada/baixa], mas não na HDC moderada (qualidade de evidência baixa/muito baixa). Relativamente aos **momentos da intervenção**, não foram encontradas diferenças significativas entre os efeitos da FETO precoce e tardia na mortalidade aos 6 meses ou na taxa de parto pré-termo antes das 37 semanas [qualidade de evidência moderada/baixa], dados que contradizem parcialmente os achados prévios do estudo TOTAL. As possíveis **complicações** associadas à FETO são uma grande preocupação nestes estudos. Suportou-se que, embora tenha aumentado o risco de nascimento prematuro tardio, ou seja, antes das 37 semanas [qualidade de evidência elevada/moderada], esta não induziu quaisquer complicações graves, como parto antes das 32 semanas, DPPNI ou corioamnionite [qualidade de evidência baixa/muito baixa]. Notavelmente, apesar de uma traqueia aumentada poder não ter impacto na função respiratória a longo prazo, foi identificado um aumento no diâmetro traqueal do grupo FETO [evidência de alta qualidade]. (9)

A nível perinatal, um estudo retrospectivo unicêntrico de fetos com HDC efetuado entre janeiro de 2017 e fevereiro de 2023, evidenciou que os bebés tratados com FETO apresentaram maior probabilidade de nascer antes das 35 semanas, frequentemente em partos de emergência [42% das remoções do balão foram realizadas de forma emergente]. Além disso, necessitaram de reanimação neonatal mais complexa, com duração média de estabilização de 16 minutos a mais em comparação com os controlos. A administração de **surfactante** após intubação melhorou rapidamente as trocas gasosas e a complacência pulmonar, sendo frequentemente necessária para desobstrução de vias aéreas bloqueadas por secreções espessas, uma característica comum em recém-nascidos tratados com FETO. O índice de cesarianas foi superior neste grupo devido à necessidade de remoção do balão durante o parto, enquanto nos controlos a cesariana ocorreu por indicações obstétricas habituais. (20)

A reversão da oclusão é um desafio no tratamento da HDC, com taxas de insucesso de 30% na remoção dos balões convencionais Goldbal2. O dispositivo "Smart-TO" foi desenvolvido como forma de contornar esta dificuldade através de uma válvula magnética que permite a desinsuflação sob influência de um equipamento de ressonância magnética, eliminando a necessidade de um segundo procedimento invasivo. Estudos em fetos de cordeiros demonstraram reversão da hipoplasia pulmonar após 3 semanas, com sucesso na desinsuflação em 100% dos casos (n=7) ao usar um campo magnético de 3.0-T. Os balões foram localizados fora das vias aéreas [29% no líquido amniótico, 29% no estômago e 42% no sigmoide fetal], com segurança comparável à ingestão de objetos magnéticos em crianças. Observou-se um aumento significativo na razão pulmão-corpo nos fetos tratados com o dispositivo em comparação com fetos sem oclusão [1,90 vs. 1,07;  $P=0,005$ ], menor densidade terminal bronquiolar [1,56 vs. 2,23 brônquios/mm<sup>2</sup>;  $P=0,005$ ] e maior tamanho alveolar (47,5 vs. 41,9  $\mu\text{m}$ ;  $P=0,03$ ), enquanto a espessura septal alveolar foi semelhante (21,1 vs. 16,8  $\mu\text{m}$ ;  $P=0,18$ ). (37) Um estudo adicional avaliou o dispositivo em simulações e modelos ex vivo e in vivo, sob campos magnéticos de 1.5-T e 3.0-T, cuja taxa de desinsuflação foi de 100%, exceto na posição materna sentada sob 1.5-T, onde ocorreu uma falha. In vivo, em 21 fetos de ovelhas grávidas, a razão pulmão/peso corporal foi superior nos grupos com oclusão [Smart-TO: 0,86 vs. Goldbal2: 0,82 vs. controlo: 0,38;  $P=0,002$ ]. Não se observaram diferenças significativas na morfometria pulmonar ou circunferência traqueal entre Smart-TO e Goldbal2, e as alterações histológicas traqueais foram mínimas e comparáveis, sugerindo-se que o Smart-TO é tão eficaz e seguro quanto o Goldbal2, com a vantagem de uma desinsuflação não invasiva, reduzindo os riscos e a necessidade de procedimentos adicionais. (40)

Por outro lado, do ponto de vista económico, um modelo inicial avaliou o impacto de uma outra estratégia inovadora que consiste na aplicação de um material biocompatível e auto-desconectável aplicado no contexto de FETO para gravidezes com diagnóstico pré-natal de HDC. Foi estimado que, num cenário ideal onde a prematuridade fosse completamente prevenida, seria possível gerar 1,94 QALYs com uma poupança de 2554€ por paciente. Embora o cenário seja irrealista, a análise de limiar demonstrou que uma redução modesta de 1,83% na rotura prematura de membranas e parto pré-termo já tornaria a estratégia custo-efetiva. Este dispositivo, com propriedades avançadas como memória de forma e expansão imediata, promete superar limitações dos modelos anteriores ao evitar reabsorção, dispensar suturas e assegurar fixação duradoura. A análise económica reforça o potencial desta tecnologia pelo que os dados justificam o seu desenvolvimento e avaliação em estudos adicionais, especialmente em casos moderados de HDC, onde a FETO apresenta resultados mistos. (26)

Suplementarmente, terapias regenerativas antenatais mostraram-se promissoras em modelos experimentais ao promover angiogénese, restaurar a morfologia vascular e alveolar e mitigar a hipertensão pulmonar. (18) As **células estaminais mesenquimais**, em particular, atuam por mecanismos parácrinos, secretando fatores de crescimento, que limitam a fibrose e as lesões, enquanto produzem um ambiente favorável à reparação pulmonar. Estas podem complementar procedimentos como o FETO. (33)

Encontram-se também em investigação terapias baseadas em **vesículas extracelulares** derivadas de células estaminais presentes no líquido amniótico (AFSC-EV), dado o seu papel na promoção do desenvolvimento alveolar normal em modelos fetais de roedores com HDC induzida por nitrofenol. (11) Estas vesículas estimularam a morfogénese ramificada, a homeostasia dos tecidos e a diferenciação de células epiteliais e fibroblastos em explantes pulmonares. (10,12,36) A sua administração via intratraqueal permitiu aumentar o número de alvéolos e promover a diferenciação de lipofibroblastos em modelos de coelhos. Com o seu uso, foi possível restaurar a expressão epitelial nas vias aéreas proximais aos níveis normais, por normalização na expressão dos fatores de crescimento em certas vias geralmente desreguladas na HDC. (10,12) Estudos posteriores indicaram uma elevada mortalidade fetal associada à invasividade deste procedimento, o que impulsionou o estudo de vias alternativas como administração intra-amniótica ou através da veia umbilical, ambas eficazes. Verificou-se ainda que os pulmões hipoplásicos fetais de ratos com HDC apresentam um fenótipo inflamatório, com elevada densidade de macrófagos e regulação positiva de vias biológicas inflamatórias e imunitárias, os quais agravam o prognóstico neonatal. Assim, além dos benefícios relatados, evidenciou-se que estas vesículas possuem efeitos anti-inflamatórios, melhorando a sinalização VEGF e reduzindo a expressão de mediadores inflamatórios no pulmão de volta aos níveis de controlo. (36) Apesar de o modelo nitrofenol em animais apresentar limitações pelo facto de a hipoplasia pulmonar humana não estar associada a esta substância, o mesmo consegue mimetizar o subdesenvolvimento pulmonar característico da patologia. (10,12)

A sequenciação do RNA das AFSC-EV revelou que a sua carga continha múltiplas biomoléculas, incluindo **microRNAs** (miRNAs), moléculas curtas não codificantes, que desempenham um papel crítico na regulação da expressão génica e estão associados à patogénese da HDC. (33,36) A sua presença em fluidos corporais, como soro, plasma, urina, saliva e líquido amniótico, permite o seu uso como biomarcadores minimamente invasivos. (33) Estudos demonstraram alterações na expressão de

miRNAs em diferentes fases do desenvolvimento pulmonar, associadas a processos como morfogênese, inflamação e regulação do ciclo celular. Em recém-nascidos com HDC, particularmente os que desenvolveram doença pulmonar crônica ou faleceram nos 28 dias de vida, Herrera-Rivero et al. identificaram padrões específicos de expressão de miRNAs que correlacionam com desfechos adversos ou, de forma oposta, melhores prognósticos. (33,36) Sugere-se que estes regulam múltiplos processos biológicos, sendo os principais responsáveis pela resposta anti-inflamatória e regenerativa promovida pelas AFSC-EV em pulmões hipoplásicos fetais de roedores. (36) Desta forma, modelos animais demonstraram que terapias pré-natais com estes componentes reduziram a incidência de HDC, sugerindo potencial clínico, embora a sua segurança e eficácia ainda exijam maior investigação. (33)

Embora promissor, estudos adicionais são necessários para elucidar os mecanismos de crescimento pulmonar associados ao FETO e avaliar intervenções híbridas que potencializem bioterapias. (18,31) O progresso na terapia fetal precoce, capaz de restaurar a saúde de órgãos no útero e melhorar resultados pós-natais, sustenta a relevância de intervenções pré-natais viáveis. Neste contexto, o Serviço de Medicina Regenerativa Fetal já aplica técnicas avançadas em HDC, espinha bífida, agenesia renal bilateral, obstrução do trato urinário inferior e defeitos cardíacos congênitos, exemplificando a tradução de soluções inovadoras para práticas clínicas avançadas. (31)

Até à data, todas as **farmacoterapias** de HDC são fornecidas no pós-natal. Alguns teorizam que as intervenções são administradas demasiado tarde, uma vez que a remodelação vascular já está significativamente avançada. Uma abordagem pré-natal que aborde as alterações vasculares no início do desenvolvimento pode mitigar a sua progressão. (18)

O **óxido nítrico** (NO) é uma das substâncias cujo uso pré-natal se encontra a ser explorado, pelo seu papel fundamental na função endotelial e regulação vascular, com o potencial de normalizar as vias patológicas NO-GMPc observadas em modelos de HDC com hipertensão pulmonar. (18)

O **sildenafil**, um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo 5, aprovado pela FDA, em 1998, para tratamento da disfunção erétil e hipertensão pulmonar em adultos, é frequentemente utilizado como terapêutica de segunda linha para a HP persistente no recém-nascido. (1,3,8). Análises recentes em modelos pré-clínicos de coelhas grávidas sugerem que a administração materna desta substância induz uma normalização da espessura da parede dos vasos pulmonares periféricos e melhoria da ramificação vascular e propriedades mecânicas pulmonares pós-natais, razões que potenciaram a

consideração de inclusão do sildenafil no tratamento pré-natal da HP causada por HDC, particularmente se refratário ao NO. (3,11,18,41) Esta substância apenas apresenta um impacto modesto na redução da pressão arterial, uma característica vantajosa durante a gravidez, e pode ser metabolizada pelas enzimas hepáticas CYP3A4 e CYP2C19, presentes em fases pré-natais. Revisões sistemáticas sobre a sua segurança indicaram efeitos adversos maternos ligeiros, como cefaleias e tonturas, sem aumento de morbilidades e mortalidade peri ou neonatal. O seu uso evidenciou potencial efeito tocolítico, com maior latência do parto [16 vs. 10 dias], menor prevalência de síndrome de dificuldade respiratória neonatal [7,6% vs. 25,8%] e aumento do peso ao nascimento [2154 g vs. 1609 g] quando combinado com nifedipina. (41) Foi considerado o tratamento através da administração materna, no entanto, ainda não se compreende se existe uma transferência placentária suficiente, especialmente em idades gestacionais iniciais/médias. (16) Através de estudos em modelos humanos ex vivo, concluiu-se que o mesmo pode ser administrado à circulação fetal por via intra-amniótica (IA), proporcionando absorção fetal multissistémica sem acumulação significativa no feto ou líquido amniótico e alcançando níveis fetais clinicamente ativos. (3,41) Embora devamos considerar o risco da amniocentese, o risco de aborto espontâneo após a amniocentese é de apenas 0,3% em humanos, pelo que se verifica que a administração de fármacos por injeção IA é uma opção segura para a terapêutica pré-natal. (16) De forma complementar, a dose de Sildenafil deve ser ajustada de acordo com o tamanho fetal, reduzindo o risco inibição da fosfodiesterase materna. (3) Resultados comparáveis, evidenciando aumento do fluxo sanguíneo pulmonar embrionário, melhorias na densidade e morfologia da vasculatura, redução da hipertrofia ventricular direita e acréscimo na sobrevivência após a toma de uma única injeção intra-amniótica de sildenafil, foram reproduzidos noutro estudo com modelos de roedores com induzida por nitrofenol. (18,41) Verificou-se que o tratamento deve ser o mais precoce possível, de forma a aumentar a migração endotelial e expansão da rede de vasos sanguíneos na fase inicial do desenvolvimento pulmonar. (16) Em 2016, deu-se início ao ensaio SToP PH, projetado para avaliar a segurança da administração transplacentária de sildenafil em humanos, que foi suspenso devido à mortalidade fetal significativa relatada no contexto do estudo DutchSTRIDER. Este ensaio multicêntrico utilizou esta substância no tratamento da restrição de crescimento fetal intrauterino de início precoce, mas foi interrompido prematuramente após elevadas taxas de mortalidade secundárias a efeitos adversos graves no desenvolvimento vascular pulmonar. Apesar da ausência de complicações em modelos com HDC, esta terapia teve um efeito negativo no desenvolvimento pulmonar em ratos, coelhos e fetos humanos

saudáveis. Como tal, justifica-se uma consideração cuidadosa antes do avanço clínico. (18)

O **tadalafil**, por sua vez, trata-se de um inibidor da fosfodiesterase tipo 5 com maior especificidade e semivida mais longa, que demonstrou benefícios limitados em modelos de cordeiros com HDC, incluindo aumento da vasodilatação pulmonar e melhoria do fluxo sanguíneo sem impacto significativo na oxigenação, pressão arterial pulmonar ou hipertrofia ventricular. Não foram relatados efeitos adversos fetais, e os resultados sustentam a viabilidade de estudos clínicos em doentes com HDC. (18)

Paralelamente, devido ao seu papel como inibidor da fosfodiesterase tipo 3, que também tem sido associada à hipertensão pulmonar, a **milrinona** pode ser utilizada após o nascimento para tratar esta patologia. É uma substância que carece de maior investigação uma vez que a sua administração pré-natal ainda não foi explorada. (18)

**Agonistas da guanilato ciclase**, como BAY 41–2272 e BAY 60–2770, mostraram também efeitos promissores na redução da hipertensão pulmonar e no remodelamento vascular em modelos experimentais de HDC. O primeiro melhorou a vasodilatação pulmonar, reduziu o espessamento arterial e aumentou a formação capilar. Já o segundo induziu um potente vasorrelaxamento em artérias pulmonares fetais, sendo mais eficaz do que o tadalafil. Ambos os agentes não apresentaram efeitos adversos maternos ou fetais, sendo candidatos a futuras investigações clínicas. (18) As terapias dirigidas às vias do AMPc, incluindo os **agonistas de prostaciclina** Selexipag e ONO-1301SR, também demonstram potencial na promoção de vasodilatação, angiogénese e redução da hipertrofia ventricular direita. O **imatinib**, um inibidor seletivo de recetores tirosina quinase, demonstrou reduzir a remodelação vascular, mas a eficácia inconsistente e os efeitos teratogénicos em doses elevadas levantam preocupações. (18) Ainda a nível farmacológico, as terapias dirigidas às vias pró-inflamatórias, como agonistas do PPAR- $\gamma$  (rosiglitazona), inibidores do fator inibidor da migração de macrófagos (ISO-92) e inibidores da HMG-CoA redutase (sinvastatina), também demonstram potencial no tratamento da HDC. A **rosiglitazona** reduz marcadores inflamatórios, enquanto a **ISO-92** melhora o remodelamento arterial e a **sinvastatina** reverte a hipertensão pulmonar ao modular vias inflamatórias e vasculares. (18)

Apesar dos avanços, a administração pré-natal de fármacos no contexto da HDC permanece num estágio experimental, exigindo mais estudos para determinar a eficácia e segurança clínica, particularmente em humanos.

Posteriormente, a suplementação pré-natal com **vitamina A** pré-natal demonstrou melhorar a complacência pulmonar e promover o adelgaçamento das paredes alveolares em modelos de cordeiros com HDC. (11)

Por fim, recomenda-se a administração de **corticosteroides**, como betametasona ou dexametasona, para promover a maturidade pulmonar fetal. Devido aos potenciais efeitos adversos associados a administrações adicionais no feto e no recém-nascido, esta encontra-se limitada a um máximo de dois ciclos, em situações de risco contínuo de parto pré-termo. (8,11).



## Capítulo 4

### Discussão

A hérnia diafragmática congênita, documentada desde 1679, resulta de um defeito na organogênese do diafragma fetal, normalmente completada entre as 8-10 semanas de gestação, permitindo a **herniação de órgãos abdominais** para a cavidade torácica. (1-5,11) Este fenômeno compromete o desenvolvimento dos sistemas respiratório, vascular e cardíaco, gerando **hipoplasia e hipertensão pulmonar**, frequentemente associada a instabilidade hemodinâmica neonatal. (4,11,12,33) A HDC, com incidência de 1 em 3000 (8,18,25) nascimentos, afeta predominantemente o lado esquerdo e apresenta maior prevalência em indivíduos do sexo masculino, sendo responsável por elevada mortalidade e custos nos cuidados pós-natais. (6,8,18) Os fenótipos variam de assintomáticos a quadros graves, frequentemente evidentes nas primeiras 24 horas de vida. (4,12) O diagnóstico pré-natal ocorre em 68-74% (5,8) dos casos, maioritariamente no rastreio do segundo trimestre, sendo a ecografia o método de eleição, complementada por técnicas como doppler, ressonância magnética, avaliação genética e ecocardiografia. (1,4,8,11,23,33) Prognósticos graves estão associados a parâmetros como o/e LHR <25% e o/e TFLV <25% e podem ser estratificados pela classificação de Boston e índices específicos. (1,2,5,32,33) Um acompanhamento multidisciplinar é essencial para lidar com as complicações em sobreviventes, maioritariamente respiratórias, gastrointestinais e do neurodesenvolvimento. (6,12)

Apesar de atualmente não haver protocolo de atuação uniformizado para o tratamento da hérnia diafragmática congênita, certas intervenções são preconizadas na sua gestão. (1,24) A análise dos resultados pós-natais reforça a relevância do **clampeamento tardio do cordão umbilical** de base fisiológica imediatamente após o nascimento. Trata-se de uma intervenção de baixo risco com potencial para melhorar a transição gradual do débito cardíaco umbilical para o pulmonar e minimizando os efeitos adversos associados ao clampeamento imediato, como a hipoxia e a hipertensão pulmonar persistente. Estudos em modelos ovinos e humanos apontam para melhorias significativas nos índices de oxigenação, resistência vascular pulmonar e adaptação cardiorrespiratória, potenciados quando o procedimento é realizado num intervalo de 3 minutos. Contudo, desafios logísticos, como a necessidade de ventilação junto à mãe prévia ao clampeamento, limitam a implementação generalizada. (2,24,25,32,34) Os

resultados evidenciam que a reanimação neonatal com frações inspiradas de **oxigênio** inferiores a 1 é amplamente recomendada e segura. A utilização de FiO<sub>2</sub> iniciais entre 0,4 e 0,5, com monitorização rigorosa da saturação pré-ductal, está associada a uma maior sobrevivência e melhores desfechos do neurodesenvolvimento, minimizando o stress oxidativo e a necessidade de intervenções mais invasivas, como ECMO. Recomenda-se a estabilização imediata do neonato por estratégias de **ventilação** convencional com hipercapnia permissiva e uso de volumes correntes baixos, abordagens amplamente aceites que permitem minimizar a lesão pulmonar e otimizar a estabilidade hemodinâmica. (1,11,24,33) A ventilação oscilatória de alta frequência revelou-se eficaz apenas como terapia de resgate e abordagens emergentes, como ventilação por jato de alta frequência, necessitam de validação adicional. (22) Por sua vez, a abordagem de ventilação espontânea em casos selecionados demonstrou potencial para melhorar a transição neonatal, reduzindo a incidência de complicações associadas à intubação precoce. (1) Avanços terapêuticos, incluindo vasodilatadores pulmonares e suporte cardiovascular, têm melhorado os resultados. (1,8) Dados revelam que administração de **óxido nítrico** inalado é eficaz em casos de HP persistente com função ventricular preservada, mas apresenta limitações em neonatos com disfunção cardíaca ou resposta transitória, sendo recomendada a sua interrupção em 24 horas na ausência de melhoria clínica. (21,22). Foi documentado que as artérias fetoplacentárias de fetos com HDC apresentam resposta contrátil aumentada a agonistas de tromboxano A<sub>2</sub> e vasodilatadora atenuada a compostos da via do NO, o que poderá justificar o seu efeito variável. (45) Terapias alternativas, como **sildenafil**, **milrinona** e **bosentana**, mostraram potencial promissor em estudos preliminares, mas ainda carecem de validação robusta em ensaios multicêntricos. A **prostaciclina** e os seus análogos também se destacam como intervenções de resgate em casos refratários, mas o seu impacto nos desfechos de longo prazo permanece incerto. (22)

A **oxigenação por membrana extracorporeal** demonstrou-se uma intervenção crucial em casos graves de HDC, continuando a ser um pilar no tratamento de neonatos pelo suporte cardiorrespiratório que fornece em situações de falência respiratória. (8,12,17,23) Embora as taxas mais elevadas de sobrevivência global sejam relatadas por centros que empregam ECMO, a mesma está associada a complicações significativas, como hemorragias e lesões neurológicas, limitando a sua aplicabilidade e impondo a necessidade de critérios de inclusão rigorosos. (1,12,27,39) Como tratamento curativo, efetua-se **reparação cirúrgica**, cujo momento e técnica adotados permanecem tópicos de debate. (4,8,12,17,28,33) Em neonatos estáveis, a laparoscopia é frequentemente preferida devido à recuperação mais rápida, menor dor pós-operatória e redução do risco de recorrência. O uso de agentes antifibrinolíticos tem mitigado o

risco hemorrágico na reparação durante a ECMO pelo que a realização do procedimento neste momento tem estado associada a taxas crescentes de sobrevivência, no entanto, estudos recentes sugerem que a reparação após decanulação da ECMO pode associar-se a melhores desfechos. (17, 22) Dados do CDHSG indicam que o timing cirúrgico não afeta o prognóstico em recém-nascidos submetidos a ECMO. Em centros sem este procedimento, evidenciaram-se melhores resultados com cirurgia no intervalo de 24 a 48 horas após estabilização fisiológica. (35) A gravidade da hipoplasia pulmonar limita os benefícios cirúrgicos em casos extremos, destacando a necessidade de intervenções complementares. (1)

Observa-se que as abordagens atualmente utilizadas para o manejo da hipertensão pulmonar são predominantemente baseadas em estudos realizados em recém-nascidos com hipertensão pulmonar persistente sem HDC. Esta exclusão limita a aplicabilidade direta das evidências disponíveis, destacando a necessidade urgente de investigações mais específicas que considerem as particularidades da patologia, tanto no contexto pré-natal como pós-natal. A análise dos resultados das intervenções pós-natais no contexto desta malformação sublinha a importância de estratégias de transição neonatal cuidadosas, padronizadas e personalizadas para mitigar os efeitos adversos associados a esta condição. (1) Apesar dos avanços em técnicas como o PBCC, a ventilação menos agressiva e a utilização de estratégias vasodilatadoras pulmonares, os desfechos continuam amplamente limitados pela hipoplasia e hipertensão pulmonar grave que caracterizam esta patologia, reforçando a necessidade de intervenções eficazes que comecem antes do nascimento. (1,33) Neste sentido, a investigação pré-natal assume um papel crucial, oferecendo uma janela de oportunidade para intervenções que podem melhorar significativamente os desfechos neonatais. (36)

Os resultados apresentados nesta revisão destacam o impacto significativo das intervenções pré-natais, nomeadamente a técnica **FETO**, no tratamento da hérnia diafragmática congénita. Trata-se de uma técnica minimamente invasiva, efetuada em alguns centros, entre as 26 e 30 semanas, que promove crescimento pulmonar através de oclusão temporária da traqueia fetal. (5,8,11,26,29) Ensaios clínicos multicêntricos, como o TOTAL evidenciaram que esta não apresenta diferenças expressivas em doentes com HDC moderada, mas revela uma vantagem significativa em termos de sobrevivência neonatal aos 30 dias e 6 meses em casos de patologia grave. (1,11) A implementação da FETO em centros com vasta experiência em cirurgia fetal mostrou melhores resultados, sendo fundamental cautela na generalização dos seus benefícios a outros contextos institucionais. (7) Foi observado um risco aumentado de rutura prematura de membranas e parto pré-termo, atribuíveis à incapacidade de cicatrização

dos defeitos membranares após a intervenção fetoscópica. (6,11,26) No entanto, estas não parecem comprometer a sobrevivência, continuando a promover a diminuição da morbidade e mortalidade pediátricas. (14) O sucesso da FETO depende da remoção adequada do balão antes do parto, o que gera desafios técnicos e complicações associadas ao protocolo de duas etapas, sublinhando a necessidade de equipas experientes e aperfeiçoamentos que eliminem a necessidade de um segundo procedimento. (11) O **balão Smart-TO**, com válvula ativada por ressonância magnética, apresenta uma alternativa inovadora para a desinsuflação sem intervenção cirúrgica, sendo eficaz na melhoria do desenvolvimento alveolar em modelos animais. Contudo, surgem preocupações quanto ao risco de adesão à traqueia e complicações como traqueomalácia. Alternativas como **materiais biocompatíveis "auto-desconectáveis"**, nomeadamente cola de fibrina ou gel de hialuronano/metilcelulose, têm mostrado potencial para oclusões mais seguras, necessitando ainda de validação em humanos. A impregnação desses materiais com fatores de crescimento e a promoção da respiração fetal são áreas promissoras a explorar. (5,7,11,36) Desta forma, a evidência sobre a FETO permanece controversa e dependente de fatores institucionais, com significativa heterogeneidade nos protocolos, variabilidade das taxas de sobrevivência e seleção subótima de controlos nos estudos que limitam conclusões robustas sobre a sua eficácia. (14,15) Estudos futuros devem focar-se na estratificação de casos moderados e graves, na otimização dos protocolos de intervenção e na avaliação de resultados a longo prazo, de forma a consolidar o papel das intervenções pré-natais no tratamento da HDC. (14) Com base na análise das evidências atuais, o FETO deve ser fortemente considerado para a HDC grave isolada do lado esquerdo, em centros de alto volume com experiência e capacidade de remover o balão de emergência, se necessário. (8,20,30)

Paralelamente, dois ciclos de **betametasona** materna devem ser considerados aquando da colocação e remoção do balão. (8) A administração empírica e imediata de **surfactante** até 48 horas após a extração também pode ser considerada para promover a eliminação das secreções libertadas para as vias aéreas. (20) Técnicas com **células estaminais mesenquimais** e **vesículas extracelulares** derivadas dessas células têm mostrado benefícios em modelos experimentais, com capacidade de promover a angiogénese, restaurar a arquitetura pulmonar e reduzir a fibrose. (10,18) Os **microRNAs** têm emergido uma ferramenta promissora para o diagnóstico e monitorização da HDC, além do seu potencial terapêutico. Os estudos indicam que padrões específicos de expressão de miRNAs estão associados a desfechos pulmonares adversos, sendo fundamentais para a compreensão das alterações moleculares subjacentes à HDC. No entanto, a aplicação clínica destas terapias baseadas em

miRNAs requer investigação adicional para garantir a sua segurança e eficácia. (33) A sua integração na FETO representa uma área promissora, embora desafios logísticos e de segurança permaneçam. (10)

As terapêuticas atuais para a hipertensão pulmonar na HDC são de suporte e centradas no período pós-natal. Estas intervenções são provavelmente demasiado tardias, uma vez que a doença se estabelece no desenvolvimento fetal, tornando-se lógico o desenvolvimento de novas terapêuticas pré-natais que abordem a remodelação vascular pulmonar antes da sua progressão. Tratamentos direcionados, combinando agentes vasodilatadores, como o **óxido nítrico** inalado, **prostaciclina** e outras substâncias capazes de mitigar a hipertensão ainda em útero, combinadas com técnicas avançadas de administração, estão em fase de investigação e a ganhar maior relevância. Estas estratégias podem minimizar os efeitos adversos sistémicos e promover uma gestão mais eficaz da HDC. (18) Por fim, o **sildenafil** intra-amniótico, tem demonstrado eficácia ao melhorar a hipertensão pulmonar, aumentar o fluxo sanguíneo e promover o desenvolvimento vascular pulmonar. (5,16) No entanto, a aplicação clínica exige uma compreensão detalhada da farmacocinética, toxicidade fetal e segurança materna. (3)

O futuro do tratamento pré-natal da HDC envolve o aperfeiçoamento das tecnologias existentes e a incorporação de novas abordagens. No entanto, a investigação pré-natal encontra-se limitada uma vez que apresenta um dilema ético pela possibilidade de efeitos secundários não intencionais tanto para a mãe como para o feto (18), dificultando a padronização das práticas clínicas e a extrapolação dos resultados para diferentes contextos. (13) Assim, o tratamento pré-natal da HDC deve ser realizado em centros especializados, com equipas multidisciplinares experientes na gestão de complicações neonatais e maternas. As intervenções fetais devem ser complementadas por estratégias de reanimação neonatal otimizadas para melhorar a transição respiratória pós-natal. (5)



## Capítulo 5

### Conclusão

Em suma, a análise das intervenções pré-natais no tratamento da hérnia diafragmática congênita, tema central desta revisão, sublinha o potencial de terapias inovadoras, como a Oclusão Traqueal Endoluminal Fetoscópica, na modificação do seu prognóstico. Estas abordagens visam mitigar a hipoplasia pulmonar grave, fator determinante para a sobrevivência neonatal. Estudos multicêntricos têm evidenciado que, em casos de HDC grave, os cuidados expectantes pré-natais têm sido superados pelos benefícios da FETO, incluindo um aumento considerável da sobrevivência e redução da necessidade de suporte extracorpóreo, ainda que a mesma esteja associada a complicações como parto pré-termo e rotura prematura das membranas. A maior variabilidade de resultados associada a elevada taxa de complicações obstétricas na HDC moderada implica a cautela e limitação do procedimento nestes casos até que evidências mais robustas sejam obtidas. Complementarmente, estudos iniciais de fármacos como óxido nítrico, sildenafil e outros agentes vasodilatadores suportam o seu potencial como adjuvantes no contexto pré-natal.

Ao comparar os impactos das intervenções pré-natais e pós-natais, observam-se diferenças marcantes. Enquanto os cuidados como ventilação mecânica suave, uso de óxido nítrico e suporte ECMO, são fundamentais para estabilizar recém-nascidos com HDC, estas estratégias são limitadas na restituição de alterações irreversíveis provocadas pela hipoplasia pulmonar. Em contrapartida, a FETO e outras abordagens pré-natais agem diretamente durante o desenvolvimento pulmonar, possibilitando a mitigação dos danos antes do nascimento. Contudo, o impacto destas intervenções varia consoante a gravidade da condição e a presença de anomalias associadas, reforçando a importância de uma seleção criteriosa dos casos para terapias pré-natais.

No futuro, avanços tecnológicos, incluindo balões traqueais magnéticos e dispositivos biocompatíveis, prometem aumentar a segurança e acessibilidade da FETO. Adicionalmente, sugere-se um direcionamento para tratamentos combinados, em que técnicas mecânicas fetais possam ser associadas a bioterapias, como o uso de células estaminais, de forma a otimizar os resultados, promover uma reparação pulmonar mais eficaz e reduzir complicações a longo prazo.

Por fim, o tratamento da HDC continua a exigir uma abordagem especializada, personalizada e multidimensional, combinando as melhores práticas em intervenções pré e pós-natais. A mobilização de esforços globais para uniformizar protocolos e expandir o acesso a tecnologias avançadas, como a FETO, poderá transformar o panorama desta doença, melhorando significativamente a sobrevivência e a qualidade de vida dos pacientes e das suas famílias. Em síntese, as intervenções pré-natais redefiniram o panorama do tratamento da HDC, permitindo uma abordagem mais centrada no feto e aumentando as hipóteses de sobrevivência em casos previamente considerados fatais. Contudo, o desafio de equilibrar benefícios clínicos com a minimização de riscos maternos e fetais permanece, exigindo contínua inovação e rigor científico.

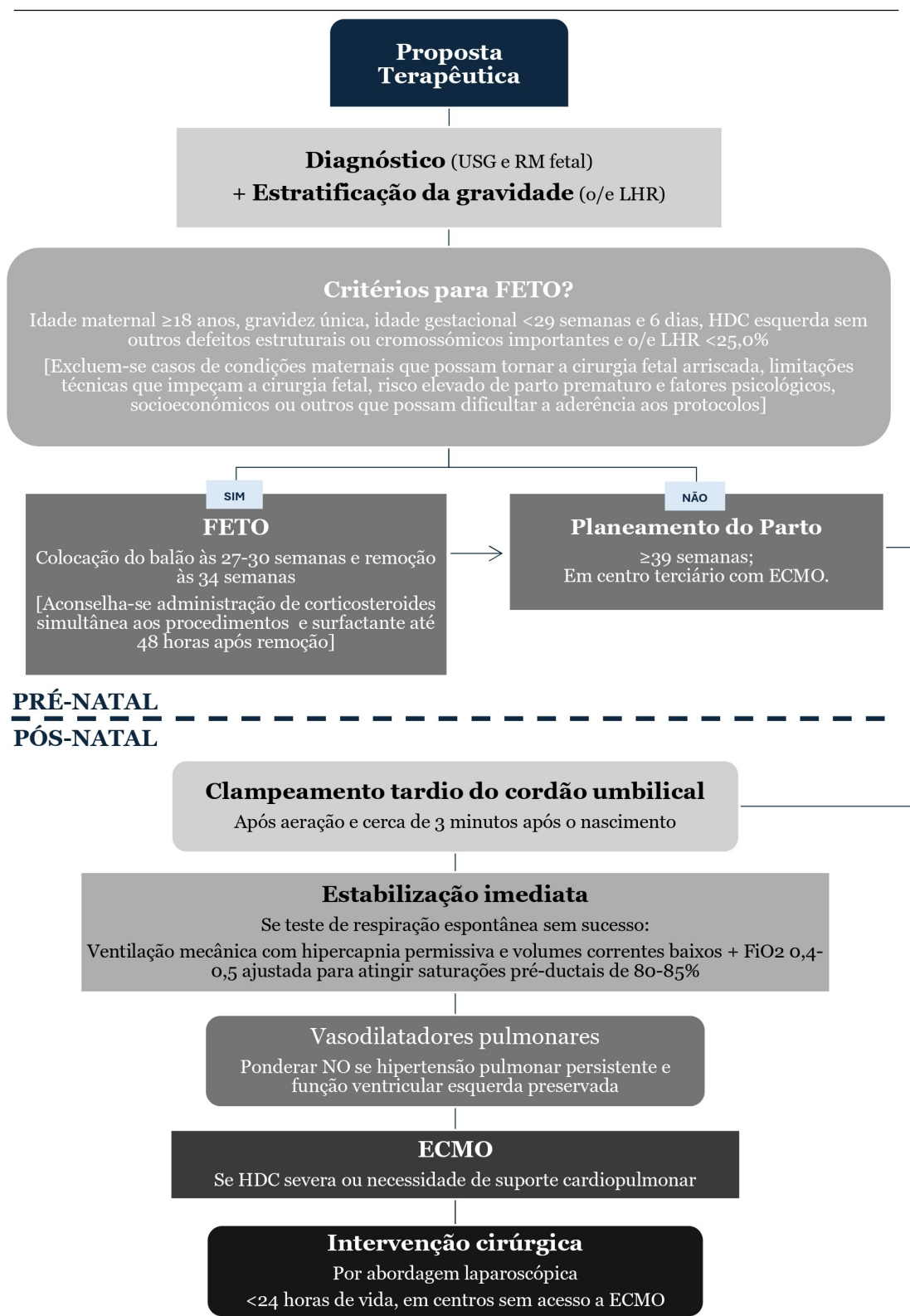


Figura 3 – Proposta terapêutica para a Hérnia Diafragmática Congênita de acordo com as recomendações



## Capítulo 6

### Referências Bibliográficas

1. Tibboel D, Greenough A, Patel N, Bagolan P, Schaible T. Editorial: Unsolved problems in congenital diaphragmatic hernia. Vol. 11, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2023.
2. Lakshminrusimha S, Vali P. Congenital diaphragmatic hernia: 25 years of shared knowledge; what about survival?: Congenital diaphragmatic hernia→. *J Pediatr (Rio J)*. 1 de Setembro de 2020;96(5):527–32.
3. Yoshida S, Kreger AM, Shaik IH, West RE, Venkataramanan R, Gittes GK. Intra-amniotic sildenafil administration in rabbits: Safety, pharmacokinetics, organ distribution and histologic evaluation. *Toxicol Appl Pharmacol*. 15 de Junho de 2023;469.
4. Köse EE, Yalçinkaya İ. Congenital diaphragmatic hernia. *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2024;32:S89–97.
5. Perrone EE, Deprest JA. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: A narrative review of the history, current practice, and future directions. Vol. 10, *Translational Pediatrics*. AME Publishing Company; 2021. p. 1448–60.
6. Deprest JA, Nicolaidis KH, Benachi A, Gratacos E, Ryan G, Persico N, et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Severe Left Diaphragmatic Hernia. *New England Journal of Medicine*. 8 de Julho de 2021;385(2):107–18.
7. Deprest JA, Benachi A, Gratacos E, Nicolaidis KH, Berg C, Persico N, et al. Randomized Trial of Fetal Surgery for Moderate Left Diaphragmatic Hernia. *New England Journal of Medicine*. 8 de Julho de 2021;385(2):119–29.
8. Baschat AA, Desiraju S, Bernier ML, Kunisaki SM, Miller JL. Management advances for congenital diaphragmatic hernia: integrating prenatal and postnatal perspectives. Vol. 13, *Translational Pediatrics*. AME Publishing Company; 2024. p. 643–62.

9. Chen Y, Xu R, Xie X, Wang T, Yang Z, Chen J. Fetal endoscopic tracheal occlusion for congenital diaphragmatic hernia: systematic review and meta-analysis. Vol. 61, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2023. p. 667–81.
10. Khalaj K, Figueira RL, Antounians L, Gandhi S, Wales M, Montalva L, et al. Treatment with Amniotic Fluid Stem Cell Extracellular Vesicles Promotes Fetal Lung Branching and Cell Differentiation at Canalicular and Saccular Stages in Experimental Pulmonary Hypoplasia Secondary to Congenital Diaphragmatic Hernia. *Stem Cells Transl Med*. 1 de Outubro de 2022;11(10):1089–102.
11. Dahl MJ, Lavizzari A, Davis JW, Noble PB, Dellacà R, Pillow JJ. Impact of fetal treatments for congenital diaphragmatic hernia on lung development. *Anatomical Record*. 2022;
12. Holden KI, Harting MT. Recent advances in the treatment of complex congenital diaphragmatic hernia-a narrative review. Vol. 12, *Translational Pediatrics*. AME Publishing Company; 2023. p. 1403–15.
13. Hari Gopal S, Patel N, Fernandes CJ. Use of Prostaglandin E1 in the Management of Congenital Diaphragmatic Hernia—A Review. Vol. 10, *Frontiers in Pediatrics*. Frontiers Media S.A.; 2022.
14. Bergh E, Baschat AA, Cortes MS, Hedrick HL, Ryan G, Lim FY, et al. Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion for Severe, Left-Sided Congenital Diaphragmatic Hernia The North American Fetal Therapy Network Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion Consortium Experience. Em: *Obstetrics and Gynecology*. Lippincott Williams and Wilkins; 2024. p. 440–8.
15. Deprest J. Prenatal treatment of severe congenital diaphragmatic hernia: there is still medical equipoise. Vol. 56, *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. John Wiley and Sons Ltd; 2020. p. 493–7.
16. Yoshida S, Kreger AM, Gittes GK. Intra-amniotic sildenafil treatment improves lung blood flow and pulmonary hypertension in congenital diaphragmatic hernia rats. *Front Bioeng Biotechnol*. 2023;11.
17. Rafat N, Schaible T. Extracorporeal membrane oxygenation in congenital diaphragmatic hernia. *Front Pediatr*. 1 de Julho de 2019;7(JULY).
18. Marulanda K, Tsihlis ND, McLean SE, Kibbe MR. Emerging antenatal therapies for congenital diaphragmatic hernia-induced pulmonary hypertension in

- preclinical models. Vol. 89, *Pediatric Research*. Springer Nature; 2021. p. 1641–9.
19. Liu R, Zheng Z, Tang C, Zhang K, Du Q, Gong Y, et al. Thoracoscopic surgery for congenital diaphragmatic hernia in neonates: Should it be the first choice? *Front Pediatr*. 31 de Outubro de 2022;10.
  20. Wild KT, Rintoul NE, Ades AM, Gebb JS, Moldenhauer JS, Mathew L, et al. The Delivery Room Resuscitation of Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia Treated with Fetoscopic Endoluminal Tracheal Occlusion: Beyond the Balloon. *Fetal Diagn Ther*. 10 de Janeiro de 2024;51(2):184–90.
  21. Thodika FMSA, Dimitrova S, Nanjundappa M, Davenport M, Nicolaides K, Dassios T, et al. Prediction of survival in infants with congenital diaphragmatic hernia and the response to inhaled nitric oxide. *Eur J Pediatr*. 1 de Outubro de 2022;181(10):3683–9.
  22. Yang MJ, Russell KW, Yoder BA, Fenton SJ. Congenital diaphragmatic hernia: A narrative review of controversies in neonatal management. Vol. 10, *Translational Pediatrics*. AME Publishing Company; 2021. p. 1432–47.
  23. Guner YS, Hammond JD, Keene S, Gray B. The role of ECLS in the management of congenital diaphragmatic hernia. *Semin Pediatr Surg*. 1 de Agosto de 2024;33(4).
  24. Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, Te Pas AB, Hooper SB, Cochius-Den Otter SCM, Wijnen RMH, et al. Perinatal stabilisation of infants born with congenital diaphragmatic hernia: A review of current concepts. Vol. 105, *Archives of Disease in Childhood: Fetal and Neonatal Edition*. BMJ Publishing Group; 2020. p. 449–54.
  25. Riddington PJ, DeKoninck PLJ, Thio M, Roberts CT, Bhatia R, Dekker J, et al. The cardiopulmonary benefits of physiologically based cord clamping persist for at least 8 hours in lambs with a diaphragmatic hernia. *Front Pediatr*. 2024;12.
  26. Janssen J, van Drongelen J, Daamen WF, Grutters JPC. Plugging membranes after fetoscopy in congenital diaphragmatic hernia: early cost-effectiveness analysis. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1 de Junho de 2023;61(6):710–8.
  27. Meireles D, Abecasis F, Boto L, Camilo C, Abecasis M, Neves JP, et al. Extracorporeal membrane oxygenation: The first 10 years experience of a

- Portuguese Pediatric Intensive Care Unit. *Acta Med Port.* 1 de Junho de 2021;34(6):435–41.
28. Qin J, Ren Y, Ma D. A comparative study of thoracoscopic and open surgery of congenital diaphragmatic hernia in neonates. *J Cardiothorac Surg.* 26 de Junho de 2019;14(1).
29. Aydın E, Joshi R, Oria M, Lim FY, Varisco BM, Peiro JL. Transuterine fetal tracheal occlusion model in mice. *Journal of Visualized Experiments.* 2021;2021(168):1–9.
30. Cruz-Martínez R, Martínez-Rodríguez M, Gámez-Varela A, Nieto-Castro B, Luna-García J, Juárez-Martínez I, et al. Survival outcome in severe left-sided congenital diaphragmatic hernia with and without fetal endoscopic tracheal occlusion in a country with suboptimal neonatal management. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology.* 1 de Outubro de 2020;56(4):516–21.
31. Ruano R, Enninga EAL, Brana Rivera PE, Terzic A. Regenerative Prophylaxis In Utero. *Clin Pharmacol Ther.* 1 de Janeiro de 2019;105(1):39–41.
32. DeKoninck PLJ, Horn-Oudshoorn EJJ, Knol R, Crossley KJ, Reiss IKM. Knowledge Gaps in the Fetal to Neonatal Transition of Infants With a Congenital Diaphragmatic Hernia. Vol. 9, *Frontiers in Pediatrics.* Frontiers Media S.A.; 2021.
33. Renik-Jankowska W, Buczyńska A, Sidorkiewicz I, Kosiński P, Zbucka-Krętowska M. Exploring new perspectives on congenital diaphragmatic hernia: A comprehensive review. Vol. 1870, *Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease.* Elsevier B.V.; 2024.
34. Foglia EE, Ades A, Hedrick HL, Rintoul N, Munson DA, Moldenhauer J, et al. Initiating resuscitation before umbilical cord clamping in infants with congenital diaphragmatic hernia: A pilot feasibility trial. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed.* 1 de Maio de 2020;105(3):F322–6.
35. Feng Z, Wei YD, Wang Y, Li JN, Liu C, Zhang H, et al. Optimal surgical timing for congenital diaphragmatic hernia in a non-ECMO center: a retrospective study. *World Journal of Pediatric Surgery.* 24 de Dezembro de 2024;7(4).
36. Antounians L, Figueira RL, Kukreja B, Litvack ML, Zani-Ruttenstock E, Khalaj K, et al. Fetal hypoplastic lungs have multilineage inflammation that is reversed

- by amniotic fluid stem cell extracellular vesicle treatment. Vol. 10, Sci. Adv. 2024.
37. Basurto D, Sananès N, Bleeser T, Valenzuela I, De Leon N, Joyeux L, et al. Safety and efficacy of smart tracheal occlusion device in diaphragmatic hernia lamb model. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1 de Janeiro de 2021;57(1):105–12.
38. Huang J, Friedlich P, Easterlin MC. Does early prostacyclin therapy decrease extracorporeal life support use in infants with congenital diaphragmatic hernia? *Journal of Perinatology*. 1 de Abril de 2024;44(4):594–7.
39. Alshanafey S, Kurdi W, Tulbah M, Khan R, Sahan N, Mugbel M, et al. Feasibility, safety, and outcome of fetoscopic endoluminal tracheal occlusion for severe congenital diaphragmatic hernia at a low case-load center: one center's experience. *Ann Saudi Med*. 5 de Dezembro de 2024;44(6):408–13.
40. Basurto D, Sananès N, Verbeken E, Sharma D, Corno E, Valenzuela I, et al. New device permitting non-invasive reversal of fetal endoscopic tracheal occlusion: ex-vivo and in-vivo study. *Ultrasound in Obstetrics and Gynecology*. 1 de Outubro de 2020;56(4):522–31.
41. De Bie FR, Basurto D, Kumar S, Deprest J, Russo FM. Sildenafil during the 2nd and 3rd Trimester of Pregnancy: Trials and Tribulations. Vol. 19, *International Journal of Environmental Research and Public Health*. MDPI; 2022.
42. Dütemeyer V, Schaible T, Badr DA, Cordier AG, Weis M, Perez-Ortiz A, et al. Fetoscopic endoluminal tracheal occlusion vs expectant management for fetuses with severe left-sided congenital diaphragmatic hernia. *Am J Obstet Gynecol MF*. 1 de Fevereiro de 2024;6(2).
43. Zheng H, Gong C, Chapman R, Yieh L, Friedlich P, Hay JW. Cost-effectiveness analysis of extended extracorporeal membrane oxygenation duration in newborns with congenital diaphragmatic hernia in the United States. *Pediatr Neonatol*. 1 de Março de 2022;63(2):139–45.
44. Zhao Y, Wang Y, Liu C, Jiang Y, Wei Y, Meng H, et al. Ex utero intrapartum therapy in infants with congenital diaphragmatic hernia: a propensity score matching analysis. *World Journal of Pediatric Surgery*. 27 de Julho de 2022;5(4).

45. Horn-Oudshoorn EJJ, Broekhuizen M, Harhangi MS, Simons SHP, Eggink AJ, Danser AHJ, et al. Vascular reactivity is altered in the placentas of fetuses with congenital diaphragmatic hernia. *Placenta*. 1 de Janeiro de 2024;145:51–9.